

(Aus dem pathologischen Institut der Kgl. Charité.)

97

Die Bildung der roten Blutscheiben.

Inaugural-Dissertation,

welche zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin und Chirurgie

mit Zustimmung

der medicinischen Fakultät

der

Friedrich - Wilhelms - Universität zu Berlin

Dienstag den 8. Oktober 1895

Mittags 1 Uhr

nebst den angefügten Thesen

öffentlich vertheidigen wird

der Verfasser

Artur Pappenheim

aus Berlin.

8

Opponenten:

Herr Dr. med. Felix Brasch, prakt. Arzt.

Herr Dr. med. Max Michaelis, prakt. Arzt.

Herr Dd. med. Felix Heymann.

Berlin 1895.

Gedruckt bei L. Schumacher.

Meinen Eltern.

Seit Schleiden, Schwann, Brücke und R. Virchow ist es oberster Grundsatz aller biologischen Disciplinen, dass jedes organische Lebewesen entweder eine Zelle (Elementarorganismus) ist oder aus Zellen und deren Derivaten resp. Sekreten aufgebaut ist. So mannigfaltig diese nun auch durch funktionelle Anpassung und Vererbung morphologisch differenziert sein mögen, so genügen sie doch stets den Anforderungen, die die moderne deskriptive Forschung an eine Zelle zu stellen gewohnt ist, indem sie sowohl einen Zellkörper als auch einen Zellkern aufweisen. In physiologischer Hinsicht sind es in erster Beziehung die niederen vegetativen Funktionen der Ernährung und Fortpflanzung, die alles, was den Anspruch, ein lebendes Wesen zu sein, erhebt, unbedingt versehen muss. Es hat sich nun gezeigt, dass diese trophisch-plastische Art der Lebensbethätigung und ihr natürlicher Ablauf gebunden ist an die Existenz und die Integrität des Zellkerns. Fehlt der Kern, so ist ein Leben der Zelle auf längere Dauer nicht möglich, ist er verletzt, so treten nutritive und formative Störungen auf. Treten umgekehrt Schädigungen der Ernährung oder der Tod an die Zelle heran, so leidet in erster Beziehung der Kern. Es ist der Kern einmal eine Art Regulationscentrum für die Ernährung der Zelle, zweitens aber ihr Fortpflanzungsorgan, so dass nicht nur das Leben des Zellindividuums, sondern die Existenz der ganzen Zellart vom Kern abhängt, die Fortpflanzung also die eigentlichste Funktion des Zellkerns repräsentiert. Ohne Zellkern keine Zellteilung. So hat sich die Meinung Geltung verschafft, dass das wichtigste Ingredienz, der Hauptfaktor im Leben der Zelle, der Kern (nucleus) sei, dass Protoplasma ohne Kern den Wert einer Zelle nicht beanspruchen kann, dass jedes Lebewesen aus kernhaltigen Zellen entstanden und aufgebaut ist, während die Existenz kernloser „Cytoden“ mehr und mehr in Zweifel gezogen und als nichtig anerkannt wird.

Während nun schon früher durch Virchow's Ausspruch „Omnis cellula e cellula“ die Lehre von der generatio aequivoca heftig er-

schüttet war, konnte besonders durch Strassburger's, Flemming's und der Gebrüder Hertwig's Untersuchungen über die feineren Vorgänge bei der Zellteilung die Konsequenz obiger Anschauungen gezogen und jede andere als die Fortpflanzung durch indirekte Zellteilung (Karyokinese) unter Beteiligung des Zellkerns in Abrede gestellt werden; es wurde sowohl freie Zellbildung um sogenannte „freie Kerne“ als auch endogene Zellbildung sowie Zellknospung mit direkter Kernteilung geleugnet. Es wurde der Lehrsatz aufgestellt: „Omnis nucleus e nucleo.“

Trotzdem tauchen immer von neuem Angaben auf, die mit diesem monistischen System nicht harmonieren wollen. Viele haben der Nachprüfung mit verbesserten Untersuchungsmethoden nicht stand gehalten, dennoch aber besitzt die Wissenschaft eine ganze Reihe guter Beobachtungen über Histogenese und Regeneration, die das Kausalitätsbedürfnis des denkenden Menschenverstandes keineswegs befriedigen und ihn, falls er Achtung vor den Thatsachen hat, vorläufig, ebenso wie er das logische Postulat der Urzeugung fallen lassen musste, zwingen, gewisse Beobachtungen und Thatsachen sowie aus der Anschauung abstrahierte Vorstellungen ohne Connex lose nebeneinander und koordiniert zu registrieren und statt eines monistischen auch dualistisches Geschehen zuzulassen.

Ein Untersuchungsobjekt, welches gleichzeitig mit beiden oben entwickelten Lehren in Widerspruch zu stehen scheint, sowohl mit dem „in omni cellula nucleus“ als auch mit dem „omnis cellula e cellula per mitosin“, sind die roten Blutkörperchen postembryonal lebender Säugetiere, die kernlosen Erythrocyten. Wenn diese Gebilde wirklich kernlos sind, eigentliches Protoplasma fehlt ihnen ebenfalls, dann können sie freilich nicht auseinander durch Mitose entstehen, sondern involvieren vielleicht einen eigenen Entstehungsmodus, haben also weder deskriptiv noch genetisch den Wert von Elementarorganismen, sind den andern, durch Teilung der befruchteten Eizelle, aus indifferenten, embryonalen Furchungszellen entstandenen Zellen nicht äquivalent, sondern höchstens Derivate, Umwandlungs- oder Bildungsprodukte ehemals vorhandener Zellen¹⁾. Und wirklich hat es nicht an Forschern gefehlt, deren monistischer Anschauung es durchaus nicht zusagte, diese wichtigen Elemente des Organismus als kernlose Gebilde betrachten zu müssen, und die sich umdessentwillen bemühten, die Zellnatur der Erythrocyten durch darauf hinzielende Beobachtungen zu restituieren und ihnen vor allem wieder einen Kern zuzuerkennen.

1) O. Hertwig, Die Zelle und die Gewebe, 1893, Seite 46.

Zu diesen Forschern gehörten Klebs¹⁾, Arndt²⁾, vor allem aber Böttcher³⁾, Obrastzow⁴⁾, Stricker⁵⁾, und neuerdings van Nissen⁶⁾.

Anmerkung: Eine Arbeit von Fellner, Wiener med. Jahrb. 1880, liess vermuten, dass Stricker seine Anschauungen über die Kernhaltigkeit der roten Säugetierblutkörperchen geändert habe, indes hat derselbe in der letzten Auflage seiner Vorlesungen durchaus an seiner früheren Ansicht festgehalten.

Die damals mit Genugthuung begrüßte Verkündung Böttcher's, dass die roten Blutkörperchen der Säuger gekernt seien, wurde indessen bald widerlegt durch den Nachweis, dass der verdienstvolle Dorpater Forscher einem optischen Irrtum zum Opfer gefallen sei. Zwar wollte Stricker l. c. sogar durch Färbung einen Kern sichtbar gemacht haben, aber es erwiesen sich die Körperchen chemisch nucleinfrei. Besonders durch die Arbeiten von Kollmann⁷⁾, A. v. Brunn⁸⁾ und Eberhardt⁹⁾ wurde es wohl für alle Zeiten zur Thatsache erhoben, dass die roten Blutkörperchen der Säugetiere kernlos sind.

[Anmerkung: Die jüngste Arbeit auf diesem Gebiet von van Nissen zeigt, wie die Wissenschaft durch unmethodische Beobachtungen aufgehalten werden kann, indem Andere durch Nachprüfungen die Fehlerquellen der Voruntersucher aufzudecken haben.]

Da es nun feststand, dass die Erythrocyten den übrigen Elementarorganismen keineswegs morphologisch homolog seien, was lag da näher, als sie auch in genetischer Beziehung ihres Zellcharakters zu entkleiden und ihnen eine Entstehung *sui generis* beizulegen.

So vertreten eine ganz eigenartige Anschauung der Entstehung der Erythrocyten zwei französische Forscher, Hayem¹⁰⁾ und Pouchet¹¹⁾. Diese beiden Autoren führen die roten Blutscheiben auf G. Zimmermann's Elementarkörperchen zurück, welche Max Schulze's Körn-

1) Virch. Arch. XXXVIII. 1866.

2) Virch. Arch. LXXVIII. 1879. — Virch. Arch. LXXXIII. 1881.

3) Mémoire de l'académie de St. Petersburg. XXII. 1876. — Virch. Arch. XXXVI. 1866. — Virch. Arch. XXXIX. 1867. — Virch. Arch. LXIX. 1877. — Arch. f. mikr. Anat. XIV. 1877.

4) Med. Centralbl. 1880. — Virch. Arch. LXXXIV. 1881.

5) Vorles. über allg. u. experimentelle Phathologie, 1883, Seite 438.

6) Virch. Arch. 1895. August-Heft.

7) Zeitschr. f. wissensch. Zool. XXIII. 1873.

8) Arch. f. mikrosk. Anat. XIV. 1876.

9) Inaug.-Diss. Die Kerne der roten Blutzellen des Menschen und der Säugetiere, Königsberg 1877.

10) Société de biologie. 1877. — Arch. de physiol. norm. et pathol. 1878 u. 1879. — Arch. de physiol. norm. et pathol. 1883. — Gaz. médic. de Gand No. 15, 1880. — La Cellule. 1889. — Comptes rendus, tom. LXXXIV u. LXXXV. 1877.

11) Société biol. 1878. — Gaz. médic. de Paris. 1878. — Gaz. médic. de Paris. 1879. — Revue scientifique. 1879. — Quaterly journal of microscopical science.

chenbildungen entsprechen und wieder identisch sind mit Bizzozero's Blutplättchen. Differenzen bestehen zwischen beiden Forschern, nur hinsichtlich der Entstehung¹⁾ dieser „Hämoblasten.“ Während andere, wie Ries, Löwit, Gibson sie als Detritus von Lymphkörperchen ansehen, Mosso sie als Zerfallsprodukte von roten Blutkörperchen anspricht, welche bei dem Gerinnungsvorgang eine Rolle spielen²⁾, lässt Pouchet sie durch eine Art Gerinnung im Blutplasma selbst entstehen, Hayem sie aber aus dem Protoplasma der farblosen Blutkörperchen hervorgehen.

[Diese Theorie hat Aehnlichkeit mit der von Osler und von Altmann, welche die kernhaltigen roten Blutkörperchen aus den Bioblasten der acidophilen Leukocyten entstehen lassen, indem Kernsubstanz in die Granula übergeht und diese dann durch Knospung von der Mutterzelle frei werden.]

Diese Blutplättchen sollten nun nach den Angaben der beiden Forscher heranwachsen zu den Mikrocyten³⁾ von Masius und Vanlair⁴⁾, schliesslich bikonkave Gestalt annehmen und allmählich so in die definitiven Erythrocyten übergehen. [Die Ansichten dieser beiden Forscher wurden widerlegt durch die Kritik von Neumann⁵⁾, Bizzozero⁶⁾ und Schwarze⁷⁾.] Mit den kernhaltigen, gefärbten Zellen, die Neumann im Knochenmark entdeckt und in Beziehung gesetzt hat zur Entstehung der definitiven kernlosen Blutkörperchen, und deren Existenz er nicht wegleugnen kann, findet sich Pouchet so ab, dass er sie für Leucocyten erklärt, die einer Hämoglobin-Entartung zum Opfer gefallen seien; durch Kernschwund und Auflösung des Zellkörpers sollten sie allmählich vernichtet werden, nicht aber nach Umwandlung in Erythrocyten in den Kreislauf gelangen.

Eine andere Art der Entstehung der Erythrocyten vertreten: E. A. Schäfer⁸⁾, Ranvier⁹⁾, Leboucq¹⁰⁾, Kuborn¹¹⁾ und Charles

1) s. a. Mosen: Arch. f. Anat. u. Physiolog. 1880. 1893.

2) Engel lässt sie im Innern seiner Blutkugeln entstehen und durch Platzen derselben zu Tage treten.

3) Auch Gram hält die Mikrocyten oder Zwergblutkörperchen für neugebildete rote Blutscheiben.

4) De la microcythémie, Bruxelles. 1877.

5) Zeitschr. f. klin. Medicin. III. 1881.

6) Moleschott's Untersuchungen. XIII. 1883. — Virch. Arch. XCV. 1884.

7) Ehrlich's Farben analyt. Unters. Seite 92.

8) Quains Anatomy, IX. edit. — Histologie, übersetzt von W. Krause 1889, pag. 11. — Proceedings of the royal society, 1874.

9) Traité technique d'histologie, pag. 324 und 633. — Arch. de physiol. norm., 1874.

10) Recherches sur le développement des vaisseaux; Gand 1876.

11) Anat. Anzeiger, V. 1890.

Sedgwick Minot¹⁾. Diese Forscher nehmen eine endogene Bildung an. Sie lassen die Erythrocyten wie Sporen intracellulär entstehen durch Differenzierung des Protoplasmas der vasoformativen Zellen. Sie wären demnach völlig neue Elemente, die weder ontogenetisch, noch phylogenetisch mit den Blutzellen tiefer stehender Tierklassen zu vergleichen sind. Es entstehen stets mehrere Körperchen in einer Zelle, ohne Beteiligung des Kerns dieser Mutterzelle, und zwar findet man anfangs nur durch Hb-Färbung spezialisirte Bezirke des Mutterzellenprotoplasmas, allmählich aber kann man dann alle Uebergänge zwischen sich bildenden und ausgebildeten Erythrocyten wahrnehmen. Es entsprächen die Erythrocyten der Säugetiere demnach etwa den Plastiden der Botaniker.

Diese Angaben sind von anderen Forschern theils nicht anerkannt, theils verlassen worden. Wo ein objektiver Befund anerkannt werden musste, wurde er anders ausgelegt, nicht als sich bildende Blutkörperchen, sondern als untergehende²⁾; dann war die Mutterzelle nicht die Erzeugerin, sondern die Vernichterin, vergleichbar den Blutkörperchen haltigen Zellen der Leber und Milz von Langhans³⁾, wie sie ähnlich auch schon Gerlach⁴⁾ beschrieben hat.

Prinzipiell verschieden von dieser Art der Blutbildung ist eine andere, welche von E. Klein⁵⁾ und Wissotzky⁶⁾ angenommen wird. Diese Forscher nehmen zwar auch eine endogene Zellbildung an innerhalb grösserer zelliger Gebilde, deren Protoplasma gleichzeitig zum Aufbau der Gefässwand dient; aber die Hb. haltigen, kernlosen Gebilde Wissotzky's sind nicht die definitiven Erythrocyten, sondern junge Bildungen, die erst wieder in kernhaltige, embryonale Blutzellen übergehen, bevor sie zu den definitiven Blutscheiben werden, wie denn ja auch Aubert⁷⁾ phylogenetisch die ersten Blutkörperchen der Fischembryonen kernlos sein lässt.

Bei den bis jetzt aufgezählten Ansichten beteiligt sich der Kern der Mutterzelle in keiner Weise bei der Entstehung der Erythrocyten. Anders verhält es sich mit den jetzt zu nennenden Anschauungen.

Da wir in vorliegender Arbeit nur über die Entstehungsart der kernlosen Erythrocyten handeln, ist es hierbei ganz irrelevant, welches die Descendenz und Genealogie der kernhaltigen, farbigen

1) Anatom. Anzeiger, V. 1890.

2) cf. Quincke, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XXVII. u. XXXII.

3) Virch. Arch. XLIX.

4) Zeitschr. f. rat. Med. VII. 1849. — Handbuch der Gewebelehre, 2. Auflage, 1854.

5) Wien. acad. Sitzungsber. LXIII. Heft 2, 1871.

6) Arch. f. mikroskop. Anat. XIII. 1877. — Arch. f. mikroskop. Anat. XVIII. 1880.

7) Zeitschr. f. wissenschaft. Zool. VII.

Vorstufen, der Erythroblasten, sei, ob und wie, an welchem Ort und zu welcher Zeit sie aus farblosen „Hämatoblasten“ hervorgehen. So viel sei nur hervorgehoben, dass auch über die Ontogenie und Phylogenie der Blutkörperchen überhaupt die mannigfachsten, sich widersprechenden und durchaus noch nicht geklärten Anschauungen herrschen. Nur das Eine steht durch E. Neumann's und Bizzozero's Arbeiten fest, dass die unmittelbare Vorstufe der Erythrocyten gefärbte, kernhaltige, runde protoplasmatische Zellen, die Erythroblasten sind, welche die roten Blutkörperchen des Embryo repräsentieren, phylogenetisch den roten Blutkörperchen niederer Wirbeltiere entsprechen, und beim Erwachsenen während des ganzen Lebens im Knochenmark, unter pathologischen Verhältnissen (gewissen Blutkrankheiten) auch in der Zirkulation angetroffen werden.

Die Umwandlung, „Metaphase“, dieser Erythroblasten zu Erythrocyten soll den Gegenstand der folgenden Untersuchung bilden, um festzustellen, inwieweit die bisher über diese Materie verbreiteten, der biologisch wissenschaftlichen Anschauung widersprechenden Lehren durch Thatsachen begründet sind. Es wird sich vor allem darum handeln, nicht sowohl Ort und Zeit, als vielmehr die Art und Weise, in der die Erythroblasten zu Erythrocyten umgewandelt werden, ins Auge zu fassen. Zu dem Zweck würde es sich empfehlen, erst die zu verschiedenen Zeiten von verschiedenen Gesichtspunkten aus aufgestellten Hypothesen und Lehren auf ihre heutige wissenschaftliche Berechtigung hin zu prüfen, von den jetzt noch strittigen Punkten durch kritische Betrachtung der ihnen zu Grunde liegenden Beobachtungen das Für und Wider zu erörtern und so nicht Stichhaltiges und Unzureichendes abzulehnen; schliesslich an der Hand eigener, unter möglichster Vermeidung der aufgedeckten Fehlerquellen, angestellter Untersuchungen zur positiven Entscheidung zu bringen, ob das bereits theoretisch Vermutete und Geforderte, aus der kritischen Betrachtung als wahrscheinlich Hervorgegangene, auch in der objektiven Realität vorhanden ist und somit als konkrete Wahrheit Anspruch nicht nur auf mögliche, sondern alleinberechtigte Existenz erheben darf.

Vorerst haben wir hier noch einer älteren Theorie zu gedenken, welche mit unseren heutigen Kenntnissen des Zellebens unvereinbar ist, nämlich, dass der Kern der Leukocyten zum kernlosen Erythrocyten wird, wie sie Vertreter hatte in Wharton Yones¹⁾ und Drummond²⁾.

1) Philosophical transactions, 1846.

2) Monthly Journal, Sept. 1854.

In neuerer Zeit giebt es auch Vertreter der umgekehrten Lehre, dass die farblosen Blutkörperchen aus den roten hervorgehen, und zwar sollen, z. B. nach Engel, die Kerne der „Normoblasten“ selbst zu weissen Blutkörperchen werden.

Kaum giebt es ferner wohl noch Anhänger der Ansicht, dass die Erythroblasten samt ihrem Kern dadurch zu Erythrocyten werden, dass der Kern bis zur Grösse der Zelle, d. h. bis an den Zellrand, heranwächst, sich mit Hb. imbibiert, seine Membran verliert und so in dem Zelleib aufgeht, mit ihm verschmilzt, wie dies Kölliker schon erörtert und als unwahrscheinlich abgelehnt hat.

Auch die Ansicht von A. Schmidt-Semmer¹⁾ wird von anderen Forschern^{2) u. 3)} nicht geteilt, dass nämlich die Vorstufen der roten Blutscheiben kernhaltige Zellen seien, welche von eigentümlichen, rot gefärbten Körnchen erfüllt sind. Sie vermuten, dass die definitiven Erythrocyten ein Produkt der Verschmelzung der roten Körner mit dem Kern sei, wobei das übrige Protoplasma der Zelle sich auflösen solle.

Nach Ausschluss der besonderen Genese der kernlosen Scheiben stehen eigentlich nur noch zwei Anschauungen der Erythrocytenbildung zur Diskussion. Nach der einen sind die Erythrocyten kernlose Abkömmlinge des Protoplasma der Erythroblasten, „durch Emanzipation des gefärbten Zelleibes vom Kern entstanden“, und zwar knospet nach Malassez von dem Erythroblast ein Stück Protoplasma ab, welches erst Kugel-, schliesslich bikonkave Scheibenform annimmt, während der Rest der Zelle als knospentreibende Amme fortbesteht. Rindfleisch, der an Meerschweinchenembryonen und Zupfpräparaten des Knochenmarkes in physiologischer Kochsalzlösung arbeitete, fand unter den gewöhnlichen Erythroblasten solche mit exzentrischen, andere mit teilweise aus dem Körperchen herausragendem und noch andere mit abgeschnürtem, nur durch einen feinkörnigen Faden an der farbigen Substanz hängendem Kerne vor, und schloss daraus, dass sich der Kern von der Zelle trenne, worauf der Zellrest anfangs glockenförmig, dann, scheibenförmig abgeplattet, zum Erythrocyt werde, der sich von der ganz reifen Form nur durch etwas kleinere Dimensionen unterscheide, währenddem der Kern, Dank des geringen Protoplasmares, der ihn noch umgiebt, wieder neue farbige Substanz produziere und sich so zum Erythroblasten ergänze. Hieran knüpft Bizzozero die Bemerkung, ihm selbst seien die Formen, auf welche sich Malassez stütze, bei indifferenten Zusatzflüssigkeiten nie-

1) Pflüger's Arch. XI.

2) Neumann, Zeitschr. f. klin. Med. III. 1881.

3) Schwarze, Ehrlich's farbenanalytische Untersuchungen, S. 94.

mals vorgekommen, andererseits sei es möglich, dass es sich infolge der Osmiumsäurefixation um Kunstprodukte handle. Im übrigen ziehe er nur die Deutung des Befundes, nicht den objektiven Thatbestand der Beobachtung in Frage. Indessen komme ihm die geistreiche Hypothese Rindfleisch's keineswegs unwahrscheinlich vor, zumal er selbst im „Morgagni“ 1869 die Trennung des Kerns von den Erythroblasten der Säugetiere zuerst beobachtet und beschrieben habe. Er fährt fort: „Handelt es sich um eine Leichenerscheinung, oder um einen Befund, der mit den während des Lebens stattfindenden Vorgängen zusammenhängt? Obgleich Rindfleisch's Hypothese nicht durch Beobachtungen an lebenden Elementen bekräftigt worden ist, so ist sie doch immerhin, so lange keine Gegengründe vorliegen, als die annehmbarste zur Erklärung des Ursprungs der kernlosen Körperchen anzusehen.“ Und auch Cohnheim hält Rindfleisch's direkte Beobachtung für beweiskräftiger, als alle sonst vorgebrachten Gründe.

Hierzu lässt sich bemerken, dass man an und für sich schliesslich jede Möglichkeit, wenn sie sich ungezwungen aus Beobachtungen folgern lässt, zugeben muss, selbst wenn sie aus dem Rahmen des gewöhnlichen Geschehens herauszufallen scheint. Prinzipiell liesse sich ja auch wohl nichts dagegen einwenden, dass sogenannte „freie Kerne“, d. h. Kerne mit schmalem Plasmarand, entsprechend den indifferenten jungen Bildungszellen, zu grösseren Zellen heranwachsen, zumal man durch Experimente vielfach erfahren hat, dass bei künstlichen Zerstückelungen das kernhaltige Fragment sich wiederum ergänzen, regenerieren kann.¹⁾ Auch scheint es nicht unbedingt unmöglich, dass der entkernte Protoplasmaarest noch während eines kurzen Zeitraumes sein vergängliches Leben fristet und auch ohne Kern seine Funktion als O-Träger versieht, wobei er, wenn auch nicht mechanisch durch „Rollung und Anprall“, so doch infolge einer „dem Diskoplasma durch Vererbung immanenten und formbestimmenden Eigenschaft“ allmählich seine eigentümliche Scheibenform und Dellung annimmt. Die Frage ist eben nur, ob dieser von Rindfleisch beobachtete Prozess der Kernausswanderung resp. Kernausstossung dem physiologischen Geschehen entspricht. Dass Kernausstossung unter den physiologischen Prozessen vereinzelt dasteht, ist an und für sich noch kein Grund, sie a priori für unmöglich zu halten; in naturwissenschaftlichen Betrachtungen bestätigen Ausnahmen die Regel nicht, sondern stossen die Regel um. Wir suchen das in der Natur

1) Lukjanow: Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle, 1891, S. 246. — O. Hertwig: Die Zelle und die Gewebe, 1893, S. 264.

herrschende, oberste Gesetz, solange wir aber noch nicht alle natürlichen Dinge erkannt haben, können wir unsere Regel blos aus Stückwerk der Erkenntnis abstrahieren und die von uns aufgestellten Naturgesetze haben noch keinen Anspruch auf allgemeine Gültigkeit; erweitern sich unsere Erfahrungen, so muss die allgemeine Fassung des Gesetzes geändert, der scheinbaren Ausnahme angepasst, nicht aber letztere, der bestehenden Regel zu Liebe, als etwas jedenfalls Falsches ignoriert werden. Indessen ist zuvor zu prüfen, inwieweit die Ausnahme Anspruch auf Beachtung verdient. Wenn schon man gewöhnlich nicht nötig haben wird, den Befund an und für sich, d. h. die Objektivität des Beobachters anzuzweifeln, so wird doch häufig bei Kritik und Nachprüfung sich die Auslegung oder der Wert der betreffenden Untersuchungsmethode in Frage stellen lassen, und sich gewöhnlich herausstellen, dass eine auf letzterer beruhende aposteriorische Induktion, welche die aufgestellten Naturgesetze umzustossen geeignet wäre, unzulässig sei.

Die Beobachtung Rindfleisch's lässt sich jederzeit mit Leichtigkeit bestätigen, wo kernhaltige embryonale, rote Blutkörperchen unter den angegebenen Bedingungen (Kochsalzlösung) untersucht werden. Während im Beginn der Beobachtung alle Erythroblasten ihren Kern, je nach der Stellung zu der optischen Achse, zentral oder peripherisch gelegen erkennen lassen, ist oft schon nach einer $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Stunde kein Blutkörperchen im Präparat mehr zu finden, dass nicht seinen Kern eingebüsst hätte, oder doch wenigstens im Austritt befindlich aufwiese. Dabei ist gewöhnlich eine Kontinuitätstrennung des sich eigentümlich konfigurierenden Zellrestes nicht zu erkennen, wenn schon, wie aus der Beschreibung Rindfleisch's hervorgeht und man selbst oft genug wahrnehmen kann, neben dem Kern auch noch ein anderer, wenn auch geringfügiger Zellbestandtheil des Zelleibes verloren geht. Verfolgt man den Vorgang, wie er am überlebenden Blute stets beobachtet werden kann, weiter, so kann es keinem Zweifel unterliegen, dass Quellungsvorgänge, hervorgebracht durch die niemals ganz indifferente Zusatzflüssigkeit, die Ursache eines Phänomens sind, das doch im lebenden Blute bis jetzt noch niemals beobachtet wurde. Beschreiben doch auch Maragliano und Castellino¹⁾ solche pilz- und trichterförmigen Deformationen, wie Rindfleisch sie als Glockenform bezeichnet, als morphologische Form der Nekrobiose, der Leichenerscheinung des in Zusatzflüssigkeit absterbenden, „überlebenden“ Blutes. Ferner spricht auch schon die ausserordentliche Häufigkeit und zeitliche Beschränkung, mit der

1) Rivista clinica No. 4. — Berl. klin. Wochenschr. No. 31, 1894.

gerade in dem hergestellten Präparat sich der Austritt des Kernes vollzieht, abgesehen von dem Mangel jeglicher Analogie mit anderen uns bekannten Vorgängen des Zellenlebens gegen die Zulässigkeit von Rindfleisch's Auffassung. Trotzdem haben auch heute noch Rindfleisch, Bizzozero, Engel u. a. diese Anschauung nicht fallen gelassen, ja sie suchen dieselbe sogar noch immer mehr zu stützen, indem sie entgegen stehende Ansichten bekämpfen oder ignorieren. Und doch ist von anderer Seite früher schon eine mindestens nicht unwahrscheinlichere Beobachtung über die Metaphase der Erythroblasten mitgeteilt worden, zu Gunsten welcher vor allem spricht, dass durch sie ein einheitlicher, grader Entwicklungsgang der Erythrocyten nachgewiesen und gewährleistet wurde.

Literaturangabe über Erythrocytenbildung unter Erhaltung des Kernes.

- Malassez: Gazette médicale de Paris. No. 3. 1878.
 Laboratoire d'histologie du collège de France. 1882.
 Rindfleisch: Lehrbuch der pathol. Gewebelehre. 1886. S. 197.
 Arch. f. microsc. Anatomie. XVII. 1880.
 Virch. Arch. CXXI. 1890.
 Rollett: Herrmann's Handb. d. Physiol. T. XIV. Teil I.
 Cohnheim: Vorl. über allg. Pathologie. II. S. 415. 1882.
 Bizzozero: Gazzetta medico-italiano. Lombardia. 14. XI. 1868.
 Morgagni: Sol midolle del osse. Napoli. 1869.
 Virch. Arch. XCV. 1884.
 Engel: Arch. f. mikrosk. Anatomie. XLII. 1893.
 " " " " XLIV. 1894.
 Virch. Arch. CXXXV. 1894.

Literaturangabe über die Metaphase der Erythroblasten durch Kernschwund.

- Kölliker: Zeitschr. f. rat. Med. IV. 1846.
 Würzburger Verhandlung. VII. 1857.
 Mikrosk. Anatomie. Bd. II. 1854.
 Handbuch der Gewebelehre. 5. Aufl. 1867.
 Fahrner: Inaug.-Diss.: „De globorum sanguinis in mammalium embryonibus atque adultis origine.“ Turici. 1845.
 E. Neumann: Arch. d. Heilkunde. X. 1869.
 " " " XI. 1870.
 " " " XII. 1871.
 " " " XV. 1874.
 Zeitschr. f. klin. Med. III. 1881.
 Virch. Arch. CXIX. 1890.
 v. Recklinghausen: Handb. d. allg. Pathologie des Kreislaufs u. d. Ernährung. 1883. S. 264.
 Neue Würzburger Zeitung. 13. März 1866.
 Arch. f. mikrosk. Anat. II. 1866.
 Löwit: Sitzungsber. d. Wien. Akad. LXXXVIII. 1883—1884.
 " " " " XCII. 1885.
 " " " " XCV. 3. Abt. 1887.

Nach dieser Lehre vollzieht sich die Metaphase zu Erythrocyten durch den Zerfall und Schwund der Erythroblastenkerne innerhalb des Zelleibes.

Der erste, der diesen Satz als Ergebnis seiner Beobachtungen aussprechen konnte, war Kölliker, der 1846 zu der Dissertation seines Schülers Fahrner einige Zusätze schrieb. Er sagt ausdrücklich über die Bildung der kernlosen Blutkörperchen beim 9^{mm} langen Schafembryo, dass sie durch Umwandlung der kernhaltigen entstehen, und dass man dabei alle Uebergangsstufen nachweisen könne. Je älter die kernhaltigen Blutkörperchen werden, je mehr sie sich abplatten und färben, um so kleiner wird der Kern, bis er endlich von einer Grösse von 0,002^{mm}—0,0025^{mm} bis zu einer Grösse von 0,0012^{mm} herabsteigt, ja bei vielen selbst unter 0,0008^{mm} misst; ferner wird der Kern bei dieser Metamorphose homogen und einem Fetttröpfchen ähnlich¹⁾. Die gänzliche Auflösung des Kernes liess sich zwar nicht beobachten, stellte sich namentlich auch nicht in der Weise dar, dass er in ein kleines Häufchen Körner zerfiel, die dann, eines nach dem anderen, resorbirt würden, es sei denn, man wolle die Einschnürungen und das Zerfallen in zwei bis vier sehr kleine runde, dicht bei einander liegende Körperchen hierher rechnen. Eine andere Kernentwicklung war nicht zu beobachten. Dass die kernhaltigen Blutkörperchen zu kernlosen übergehen, wurde auch dadurch wahrscheinlich, dass viele derselben in Gestalt sich gleichen, abgeplattet sind mit konkaven Flächen; nur haben die kernhaltigen da, wo der Kern sitzt, eine leichte Hervorragung. Bei älteren Embryonen gleichen sich beide Arten häufig auch in der Grösse.

Diese Beobachtungen wurden erweitert und im Einzelnen näher ausgeführt durch Neumann, der 1869 seine grundlegende Arbeit über die Bedeutung des Knochenmarks für die Blutbildung schrieb.

Er sagt dort S. 78: „Der Uebergang von den kernhaltigen Zellen zu den roten Blutkörperchen wird vermittelt durch gefärbte Zellen, in welchen eine auf einen Zerfall hindeutende Umwandlung des Kernes oder nur Kernrudimente sichtbar sind. An Stelle des ursprünglich scharf konturierten, abgerundeten Kernes ist ein mattglänzender, homogener, nicht scharf begrenzter Ballen getreten, welcher am Rande entweder nur in verschiedener Weise eingekerbt ist, oder von dem sich auch einzelne Teile ganz abgelöst haben. Später scheint dann mit zunehmender Entwicklung der gelben Färbung eine immer mehr vorschreitende Verkleinerung dieser Kernmasse durch Resorption stattzufinden, und man findet als letzte Vorstufen der roten Blutkörperchen

1) Dieses Homogen- und Kleinwerden des Kernes dürfte nach heutigen Erfahrungen wohl eher der senilen Atrophie Pfitzner's, als dem eigentlichen Kernschwund entsprechen.

gefärbte Zellen, die nur ein einzelnes oder ein paar kleine mattglänzende, meistens etwas eckige Körnchen enthalten und sich von den roten Blutscheiben ausserdem nur durch eine etwas blässere Färbung, kugelige Form und etwas bedeutendere Grösse unterscheiden. — Bei Essigsäure-Zusatz wird der Kern homogen, stark glänzend und imbibiert sich mit Hb gelblich, während das Zellplasma entfärbt und aufgehellt wird.“

Ibidem p. 81—82: „Bei menschlichem Fötus vom 5. Monat fanden sich im Leberblut in besonders schöner Weise der Uebergang der kernhaltigen, gefärbten Zellen in die kernlosen, indem man häufig neben einander Zellen mit scharf konturiertem, etwas granuliertem Kern von 0,003—0,004 mm Grösse, Zellen, in denen der Kern ein etwas homogeneres Aussehen angenommen und seine Umrisse verloren hat, dabei auch etwas kleiner eingekerbt erschien, sowie endlich Zellen, in denen der Kern auf einzelnes oder ein paar kleiner, glänzender Körnchen reduziert war, erblickt. Letztere Zellen unterschieden sich von den ganz homogenen, roten Blutscheiben ausserdem nur durch eine blässere Färbung und einen etwas grösseren Umfang.“

Aber nicht nur im embryonalen Blut und im Knochenmark Erwachsener, auch im leukämischen Blut konnte Neumann die Metaphase von Erythroblasten zu Erythrocyten konstatieren, wie aus den Arbeiten der beiden folgenden Jahre, 1870 und 1871, hervorgeht. Es fanden sich da alle Uebergangsformen, alle „Phasen der Kernmetamorphose“ von einem scharf begrenzten, glänzenden Körperchen zu kleinen unscheinbaren, matten Körnchen, indem sich in den homogenen, blassgelben Zellen entweder ein farbloser, runder oder eingeschnürter Kern, oder mehrere Körnchen (Kernreste) sofort markierten. Auch hier trat auf Essigsäure-Zusatz eine Entfärbung der Zelle ein, und innerhalb ihres von einer kreisförmigen, feinen Linie gebildeten Konturs traten die etwas gelblich imbibierten Kerne resp. Körnchen mit fettähnlich starkem Glanze hervor. Dass nicht nur beim 5 monatlichen menschlichen Embryo, sondern auch beim 8—9 monatlichen die allmähliche Einschmelzung der Kerne zu kleinsten, matt glänzenden Körnchen sich findet und somit die ganze Reihe der Uebergänge von einer wohl ausgebildeten Zelle bis zum kernlosen Blutkörperchen sich verfolgen lässt, geht aus der Abhandlung Neumann's vom Jahre 1874 hervor. Von besonderer Wichtigkeit aber und von ganz hervorragendem Interesse ist Neumann's in der Zeitschr. f. klin. Med. erschienene Arbeit, in der er einmal die anderen Theorien der Säugtierblutbildung einer eingehenden und abweisenden Kritik unterzieht, andererseits aber seine eigenen Untersuchungsergebnisse nochmals zusammenfasst, wobei er sich, wie folgt, ausdrückt: „Die Umbildung der kernhaltigen roten Blutzellen in kernlose kommt dadurch zu

stande, dass der Kern allmählich im Innern der Zellen schwindet oder aufhört, als ein von dem gefärbten Zelleib besonders differenzierter Körper zu existieren.“ Diese seine Ansicht decke sich durchaus mit der schon von Kölliker vertretenen und seine Befunde mit denen Kölliker's. Die runden oder eckigen Granula, die Kölliker an Stelle des Kernes beobachtete, seien nichts anderes als Kernreste, wie aus ihrem optischen Verhalten, Essigsäure-Wirkung und Tinktion mit Kernfärbungsmitteln hervorgehe. Dieses gelte nicht nur für embryonales Leberblut, sondern auch für postembryonales Knochenmark. Im Marksafte fänden sich mehr oder weniger rote Blutzellen ohne scharfkonturierte Kerne, an welchen dieselben vielmehr gewissermassen in Zerbröckelung begriffen seien, da sie am Rande verschieden eingekerbt sind oder sich einzelne Teile von ihnen abgelöst haben; schliesslich fänden sich Zellen, welche nur einzelne oder ein einziges Körnchen von dem Aussehen der Kernsubstanz einschlossen. Dies sei die einzige Art der Erythrocytenbildung, wenn schon vielleicht die Erythroblasten auf mannigfache Weise gebildet würden.

Vor allem wendet er sich gegen die von Rindfleisch zuerst beobachtete und von Rollett vertretene und in die Lehrbücher gebrachte Art der Darstellung, welche eine von der seinigen prinzipiell verschiedene Auffassung involviert, da sich ja nach ihr der Kern nicht auflöst, sondern von der Zelle abtrennt und den Zelleib zurücklässt, wonach also die kernlosen Blutkörperchen nicht durch Umbildung ganzer Zellen, sondern „als kernlose Abkömmlinge des Protoplasmas besonderer Zellen“ entstünden. Die Rindfleisch'sche Auffassungsart des Vorganges beruht nach ihm, wie auch wir dies oben nur bestätigen konnten, nicht auf ungenauer Beobachtung, auch nicht eigentlich auf falscher Auslegung des Befundes, sondern der Fehler liegt darin, dass der Befund selbst nicht das physiologische Geschehen selbst wieder spiegelt, sondern als ein Kunstprodukt durch ungeeignete Untersuchungsmethoden entstanden ist. Neumann selbst hat zu wiederholten Malen seine Präparationsweise beschrieben, dass man nämlich entweder ein Tröpfchen embryonalen Leberblutes oder, bei Milz und dem durch Schraubstock ausgequetschten roten Knochenmark, den durch Einstich eines kapillaren Glasröhrchens in diesem aufgestiegenen Pulpa- resp. Marksafte direkt ohne Zusatzflüssigkeit auf den Objektträger bringen solle, um dann unter einem möglichst planen oder, wenn nicht erhältlich, unter dem Bruchstücke eines gewöhnlichen Deckgläschens mit grossem Krümmungsradius zu untersuchen. Durch Rindfleisch's Behandlungsweise des Zerzupfens in physiologischer Kochsalzlösung erklären sich die beiden Befunde, durch deren Kombination der Uebergang von Erythroblasten zu Erythrocyten gefolgert

wurde. Er erklärt demnach erstens die Glockenform und die übrigen bizarren Polymorphien der Erythrocyten, welche Rindfleisch beobachtet hatte, als Deformationen, bezw. Kunstprodukte, entstanden durch die chemische Einwirkung des mit Kochsalzlösung vermischten, schleimig-viskösen Marksafte, indem er sich dabei beruft auf Lindwurm¹⁾, Henle²⁾ und vor allem auf Rollet³⁾ selber. Zweitens sei auch die herniöse Ausstülpung des Kernes und seine protoplasmatische Verbindung mit der Zelle nicht physiologisch. Dieselbe sei mechanisch entstanden durch äussere Einflüsse, wie „Hin- und Wiederrollen“, ebenso wie die oblonge Verziehung der Zelle und die Exzentricität des Kernes, die Rindfleisch besonders hervorhebt, durch Druck infolge der Verschiebbarkeit der Zellplasmamolekel entstanden seien, welche in einem dem flüssigen ähnlichen Aggregatzustand sich befänden, wofür er ebenfalls die Autorität Rollett's⁴⁾ in Anspruch nimmt. „Da somit die thatsächlichen Unterlagen entzogen sind, müssen auch die sich daran knüpfenden Reflexionen und Hypothesen fallen“ zur Stütze einer Umwandlung der Glocken zu Hohlkugeln (?) und bikonkaven Scheiben infolge „Rollung und Anprall“.

Hierbei ist besonders beachtenswerth der zuletzt hervorgehobene Gesichtspunkt, dass auch oblonge Verziehung und Exzentricität des Kernes uninucleärer Zellen Artefakte seien, hervorgerufen durch künstlich eingeführte Bedingungen (Deckglasdruck?). Diese Bemerkung Neumann's vom Jahre 1881 muss um so mehr gegenüber neueren, gegentheiligen Angaben⁵⁾ in's Gewicht fallen, als er selbst in seinen ersten Arbeiten im Einklang mit Kölliker eine peripherische Lage des Kerns konstatiert hatte, ein Umstand, der, wenn er physiologisch wäre, im Verein mit beobachteten „freien Kernen“ durchaus als geeignet gelten könnte zur Stützung der Rindfleisch'schen Lehre, indem sich aus neueren cytologischen Beobachtungen der Schluss ziehen lässt, dass sich normaliter der Zellkern stets im Zentrum seiner Wirkungssphäre befindet⁶⁾.

Wie wir später sehen werden, kommt thatsächlich fast immer eine geringe Exzentricität vor, andererseits hat Neumann „freie Kerne“ beobachtet, die er natürlich nicht als ausgestossen deutet, die aber auch einer anderen Erklärung zugänglich sind, als er ihnen erteilt.

Da an den betreffenden Stellen einige wichtige Thatsachen über die Natur der Erythroblastenkerne mitgetheilt sind, so lasse ich sie jetzt hier gleich anhangsweise folgen.

1) Zeitschr. f. rat. Med. IV. 1846.

2) Cannstatt's Jahresberichte. 1850. Vol. I.

3) Wien. akad. Sitzungsberichte. 1862. No 46.

4) Wien. Akadem. Sitzungsberichte 1862, No. 47 u. 50.

5) Rindfleisch, Virch. Arch. CXXI, 1890.

6) O. Hertwig, Die Zelle und die Gewebe, 1893, Seite 259.

Fahrner giebt vom 3,5^{'''} langen Schafembryo an, dass alle Blutkörperchen kernhaltig waren, „teils rund, teils elliptisch oder bisquitförmig (Teilungsformen), häufig mit doppeltem Kern.“

Kölliker sagt vom Blut des dreimonatlichen menschlichen Embryo: „Die meisten Blutkörperchen sind platt, wenige vertieft kugelig, noch weniger im Leberblut rundlich elliptisch. Die Kerne ausnahmslos wandständig, bei den platten meist am Rande befindlich; bei den Körperchen des Körperblutes und der Mehrzahl derer des Leberblutes einfach, bei einigen der letzteren jedoch auch zu zweien und dreien in einer Zelle. In diesem Falle liegen sie dann selten dicht beisammen, sondern meist an den Enden eines Durchmessers bei runden, an denen des grösseren Durchmessers bei elliptischen. Von Gestalt sind sie rundlich platt, selten elliptisch, seltener bisquitförmig. Erstere messen 0,0006—0,002^{'''}, im Mittel 0,0015^{'''}, letztere erreichen nur 0,0025^{'''}. Sie sind bläschenartig mit grösseren Körnchen (Nucleolen) versehen, zeigen sich mehr weniger gekörnt und nicht ganz scharf umschrieben; die kleinsten sind fast ganz homogen und dunkel.“

Neumann schrieb Arch. der Heilkunde X: „Die grosse Mehrzahl der Zellen hat Kugelgestalt, Umrisse zirkelrund, selten länglich elliptisch. Die Lage des Kerns scheint stets exzentrisch, selbst peripher zu sein; wo er zentral gelegen erscheint, dürfte dies stets davon abhängen, dass er gerade den dem Auge zu- oder abgewandten Teil der Zelle einnimmt, wenigstens genügt häufig eine kleine Erschütterung des Objektes, um die scheinbar zentrale Lage in eine exzentrische zu verwandeln. Die Grösse des Kernes beträgt 0,003—0,005 mm. Sind, wie es bisweilen vorkommt, zwei Kerne vorhanden, so liegen diese dicht beieinander und zeigen dieselbe Beschaffenheit.

Anmerkung: Was die doppelten und mehrfachen Kerne anbetrifft, so hat Neumann, Arch. d. Heilkunde XV, ihr häufigeres Vorkommen in den Uebergangsformen des embryonalen Leberblutes nicht sicher konstatieren können.

Rindfleisch, Arch. d. mikr. Anatomie XVII, hat sehr häufig doppelte Kerne konstatiert als Vorstadium der Zellteilung, so dass er junges embryonales Blut und Knochenmark für das beste Objekt zum Studium der Karyokinese erklärt. Auch bei perniziöser Anämie, Virch. Arch. CXXI, fanden sich Erythroblasten mit doppeltem Kernen.

M. B. Schmidt, Ziegler's Beiträge XI, fand nicht selten in einem runden oder ovalen roten Blutkörperchen zwei gleich grosse getrennte Kerne.

Wir haben vorhin den Standpunkt kurz gekennzeichnet, auf den sich Neumann Rindfleisch gegenüber stellen zu müssen glaubt, dass dieser nämlich seine Beobachtungen an Kunstprodukten angestellt habe. In einer Hinsicht indessen meint Neumann, dass Rindfleisch nicht Artefakte, sondern einen gleichen Befund wie er, Neumann, vor sich gehabt, ihn indessen verkannt und anders

gedeutet habe. Rindfleisch nämlich beschreibt „kleine Zacken und stumpfe Fortsätze“, welche in dem Umfang des Kernes als ein feinkörniger Halo sich öfters fänden und die Rindfleisch allerdings auf den Kern umgebende, farblose Protoplasamassen bezieht, welche aber nach Neumanns Auffassung wahrscheinlicher als in Auflösung oder Einschmelzung begriffene Kernteile zu deuten seien.

Da Neumann Rindfleisch's Präparate nicht gesehen, sie auch nicht nachgemacht hat, so dürfte es fraglich sein, ob in diesem Punkte N. zu obiger Auslegung einer Beobachtung R.'s in einem seiner Auffassung günstigen Sinne berechtigt ist, zumal es nicht festzustellen ist, ob beide Forscher wirklich dasselbe meinen. Vielleicht ist eine solche Deutung in Rücksicht auf die fehlerhafte Untersuchungsmethode R.'s überhaupt überflüssig. Mir will es scheinen, als ob der „Halo“ R.'s eher identisch ist mit der „krausenförmigen Anordnung“ des Cytoplasma um den Kern, wie sie an fixirten und gefärbten Deckglaspräparaten Engel beschreibt, worauf wir weiter unten zu sprechen kommen.

Auf jeden Fall hält Neumann einzig allein an der von ihm vertretenen Auffassung der Metaphase fest und weist jede andere, besonders aber die von Rindfleisch energisch zurück. Rindfleisch wollte den Vorgang der Kernausstossung in seinen einzelnen Phasen unmittelbar beobachtet haben, den Neumann als durch ungeeignete Untersuchungsmethoden herbeigeführt erklärt. Wenn aber bei einwandfreien Bedingungen in einem Präparat neben kernlosen Zellen sogenannte „freie Kerne“ mit kaum sichtbarem Plasmasaum sich finden, so liegt, auch wenn der Prozess der Ausstossung nicht direkt beobachtet wurde, doch die Versuchung nahe, aus diesem Befund quasi durch Interpolation oder Kombination einen solchen in der Idee zu rekonstruieren.

Schon Fahrner und Kölliker hatten häufig der freien Kerne gedacht und letzterer sie früher in Beziehung zur freien Zellbildung gesetzt, indem er annahm, dass sich um die absolut vom Plasma freien Kerne durch eine Art Attraktion aus dem interstitiellen Blastem das Zellprotoplasma ansammle, analog den Merocyten des Parablastes und den Furchungskernen bei der superficiellen Furchung centroleichter Eier; später hat er in den Würzburger Verhandlungen 1857 seine diesbezügliche Anschauung dahin modifizirt, dass er zugab, dass die sogenannten „freien Kerne“ von Anfang an von einem schmalen Protoplasmasaum umgeben seien.

Aber auch Neumann ist in seinen Präparaten häufig auf freie Kerne gestossen, allerdings noch zu einer Zeit, wo er auch noch Exzentrizität der Kerne gelten liess, woraus indessen noch nicht zu folgen braucht, dass er später auch die freien Kerne für Kunstprodukte hätte erklären müssen. Aus leicht begreiflichen Gründen hat er aus dem gleichzeitigen Thatbestand exzentrischer und freier

Kerne den oben nahegelegten Schluss der Kernausstossung nicht gezogen; ausserdem liegt seine Beobachtung so lange vor der Rindfleisch's, dass sein Denken auch noch nicht in einer derartigen Richtung beeinflusst gewesen ist. Er deutet den Befund ähnlich wie Kölliker und sagt betreffs der „freien Kerne“ Arch. d. Heilkunde XV, 1874, S. 464: „Die freien Kerne des Lebersaftes bilden einen in Bezug auf ihre Zahl hervorragenden Bestandtheil desselben. Man unterscheidet leicht zwei Arten, eine grössere und eine kleinere. Die Kerne ersterer Art stimmen mit denen, welche in den Leberzellen sich finden, so vollständig überein, dass man sie als aus zerfallenen Leberzellen frei gewordene Kerne unbedenklich betrachten kann. Charakteristisch ist für sie, abgesehen von ihrer Grösse (0,006—0,01 mm) ihre mattglänzende, ringförmige Begrenzungslinie, die bei Zusatz von Essigsäure noch stärker hervortritt, die hyaline, wenig lichtbrechende Beschaffenheit ihrer Inhaltssubstanz, die Anwesenheit von einem oder mehreren kleinen Kernkörperchen. Abweichend ist das Verhalten der kleineren Kerne, wie man sie in normalen Lebern nicht findet. Durchschnittlich 0,0033 mm gross, von regelmässiger, kreisrunder Form, erscheinen sie im frischen Zustande aus einer homogenen mattglänzenden Substanz gebildet, in der nur undeutlich kleine Körnchen hervortreten. Eine Umgrenzung mit einer stärker glänzenden Konturlinie fehlt, ebenso sind keine Nucleolen kenntlich. Behandelt man sie mit Essigsäure, so nehmen sie einen stärkeren fettartigen Glanz an und heben sich dadurch noch schärfer von den matten Leberzellenkernen ab. Diese kleinen freien Kerne, welche Kölliker und Fahrner bereits erwähnen, haben eine grosse Bedeutung für die Frage der Blutzellenbildung in der Leber, was schon daraus hervorgeht, dass diese „freien“ Kerne ganz übereinstimmen mit den Kernen, welche wir in den embryonalen roten Blutzellen finden, ohne dass man daran denken könnte, sie sämmtlich aus einer zufälligen Zerstörung der letzteren abzuleiten. Hiergegen spricht ihr Vorkommen in grosser Zahl selbst in ganz frischen Präparaten. Berücksichtigt man nun die sehr verschiedene Grösse der kernhaltigen roten Blutkörper (s. u.), von welchen die kleinsten nur einen ganz schmalen, sichelförmigen, gefärbten Saum im Umfang ihres Kernes zeigen und sich demnach morphologisch den „freien“ Kernen unmittelbar anschliessen, so wird man kaum umhin können, das Auftreten dieser kleinen Kerne in der Leber zu der Entwicklung von Blutzellen in ihr in Beziehung zu bringen; es wird diese Auffassung auch dadurch unterstützt, dass weder in der ganzen Blutmasse noch speziell im Blute der Pfortader sich Kerne im freien Zustand befinden. — Hinsichtlich der Menge dieser freien Kerne sei bemerkt, dass dieselben sich bei jüngeren

Früchten wohl ebenso reichlich vorfinden, als die kernhaltigen Blutzellen und dass ihre Zahl gegen die Geburt hin allmählich abnimmt.“

Ibidem pag. 471: „An der Lebersubstanz selbst tritt schon bei schwächeren Vergrösserungen sehr auffällig die Anwesenheit kleiner runder, hellglänzender Kerne zwischen den netzförmig angeordneten granulierten Leberzellen hervor, deren Kerne grösser, matt und etwas körnig sind und sich auch durch die eingeschlossenen kleinen, glänzenden Kernkörperchen von jenen unterscheiden. Diese der ausgebildeten Leber nach der Geburt fehlenden Elemente, deren Identität mit den vorher aus dem frischen Lebersaft beschriebenen Kernen nicht zweifelhaft sein kann, sind in um so grösserer Zahl vorhanden, je jünger die Leber ist. Eine genauere Betrachtung ergibt nun, dass die glänzenden Kerne zum grossen Teil im Innern der Blutkapillaren der Acini befinden und den in denselben befindlichen kernhaltigen Blutzellen angehören. Man sieht sie hier von den roten Blutkörperchen umlagert. Meist ist der sie exzentrisch umfassende, ringförmige Kontur der gefärbten Substanz der Körperchen sichtbar. Auch eingeschlossen in grössere granulierten Zellen, welche den erwähnten Mutterzellen entsprechen, findet man sie im Blutstrom vor. Doch auch ausserhalb der Gefässe, die Reihen der Leberzellen unterbrechend, lagern die den jungen Blutzellen angehörigen Kerne teils einzeln durch einen hellen hyalinen Hof von der körnigen Substanz der Leberzellen geschieden, teils in kleineren und grösseren Nestern zwischen den Leberzellen angehäuft.“

Wir sehen also, dass Neumann seine „freien Kerne“ nicht als aus Erythroblasten ausgestossene, sondern als junge, sich in der Leber bildende Erythroblasten auffasst, indem er sich besonders darauf stützt, dass sie sich vornehmlich in jungen Lebern, die noch hämatopoetisch fungiren, vorfinden.

Diese Vermutung Neumann's erweist sich indess, wie wir später sehen werden, als irrtümlich; trotzdem ist man aber keineswegs genöthigt, in den freien Kernen ausgestossene Gebilde im Sinne Rindfleisch's zu sehen. Gerade die physiologische Unwahrscheinlichkeit, die Rindfleisch's Anschauung anhaftet, liess auch Neumann, der damals dieselbe noch gar nicht einmal kennen konnte, für seine freien Kerne hinsichtlich ihrer Herkunft eine andere, eigene Erklärung finden, während er, was ihre Entwicklungsfähigkeit anbetrifft, durchaus mit Rindfleisch übereinstimmt. Wie wir aber später des Näheren begründen werden, hat Neumann, wo er nicht ausdrücklich von grossen, sichel- oder halbmondförmig vom Zellplasma eingefassten Kernen spricht, nicht junge, sondern im Gegenteil alte, entwicklungsunfähige Kerne vor sich gehabt, wie aus seiner eigenen Beschreibung von deren Kleinheit

und Homogenität hervorgeht, welche Eigenschaften gerade zumeist die neuere Zellbiologie als Kriterium für gealterte Kerne betrachtet. Das häufige Vorkommen in der Leber, auf welches Neumann zur Stütze seiner Auffassung in Verkenning des wahrscheinlich richtigen Sachverhaltes so grosses Gewicht legt, spricht ausserdem auch noch zu Gunsten unseres Standpunktes. Da nämlich die Leber nicht nur Blutbildnerin, sondern auch als Galle bereitendes Organ Blutzerstörerin ist, so könnten die bewussten Kerne mit nicht geringerem Rechte infolge des Unterganges des zu ihnen gehörigen Zelleibes sich frei in der Leber vorfinden; auch die von Neumann erwähnte Mutterzelle spricht hierfür, die, nach dem, was wir oben über diesen Gegenstand mitgeteilt haben, eher eine Blutkörperchen fressende Zelle sein könnte. Dass ferner die freien Kerne hauptsächlich in jüngeren Lebern angetroffen werden, erklärt sich eben so gut dadurch, dass in späteren embryonalen Lebensabschnitten kernhaltige Blutkörperchen in die Zirkulation immer weniger gelangen; Neumann selbst bestätigt dies nur durch seine Angabe von dem Fehlen der freien Kerne im Kreislauf und in der Pfortader.

Wenn nun auch nach diesen Betrachtungen Neumann mit Wahrscheinlichkeit alte Kerne vor sich gehabt hat, so läge darin allein jedoch noch kein Grund, sie nunmehr als nicht aus Erythroblasten stammend anzusehen, blos weil Rindfleisch, der Schöpfer der Lehre von der Kernausstossung, seine ausgestossenen Kerne entwicklungsfähig und jung sein lässt. Wir werden denn auch alten ausgestossenen Kernen in den Ansichten von Ehrlich und Schmidt weiter unten begegnen. Auch in unserem jetzt vorliegenden Falle könnten beispielsweise die alten freien Kerne zum Beweise für die Richtigkeit der Rindfleisch'schen Lehre herangezogen werden; dem könnte man allerdings entgegenhalten, dass auch diese freien Kerne Neumann's, wenn schon im anderen Sinne als die Rindfleisch's, Artefakte seien, Druck und anderen mechanischen Einwirkungen ihr Dasein verdanken — erklärt doch Neumann selbst in einer späteren Arbeit schon jede Kernexzentrität als Kunstprodukt, nachdem er in dieser soeben besprochenen Arbeit periphere Kerne in ovalen Zellen beschrieben hat. — Indessen werden wir später für die physiologische Berechtigung der alten „freien“ Kerne unsere Gründe darlegen.

[Möge es mir hier verstattet sein, einer bescheidenen Vermutung Raum zu geben, ob nicht die vielen während des embryonalen Lebens in der Leber sich anhäufenden und dort zu Grunde gehenden Kerne der nicht durch Metaphase umgewandelten Erythroblasten — postembryonal bleiben sie wohl in solchem Falle im Knochenmark — in ursächlichem Zusammenhang stehen mit dem Harnsäureinfarkt der Neugeborenen, indem die Leber ja nicht nur $\frac{1}{2}$, sondern auch aus Nuklein $\bar{u}$ bildet; es wäre dies dann eine Art Analogie zu der Theorie,

die den Ikterus Neonatorum in Zusammenhang bringt mit einer sehr starken Zerstörung von kernlosen Blutscheiben und Verarbeitung des frei gewordenen Hb in der Leber zu Bilirubin.]

Obwohl nach der Kritik von Seiten Neumann's der von Rindfleisch beobachtete Modus der Umwandlung keineswegs dem natürlichen Geschehen entsprechen sollte, obwohl man zu mindest zugeben musste, dass er nicht durch Beobachtung an lebenden Elementen bestätigt war, halten Cohnheim und Bizzozero dennoch ihn für den annehmbaren, weil direkt beobachtet, und weil keinerlei Gegenstände gegen ihn vorliegen sollten. Und doch giebt es, wenn man von den Richtungskörperchen bei der Reifung der unbefruchteten Eizelle absieht — ein Vorgang, der überhaupt kaum mit dem uns hier beschäftigenden in Vergleich gesetzt werden darf — für Kernausstossung kein Analogon im Leben der Zelle, während sich doch für Kernschwund im Sinne Neumann's ein pathologisches Paradigma von grösster Verbreitung findet. Wie nämlich sonst für pathologisches Geschehen physiologische Paradigmata gesucht werden, erweist sich hier für einen physiologischen Vorgang die Beziehung auf Pathologisches als nützlich. Die Berechtigung hierzu liegt bei der Continuität aller Lebenserscheinungen auf der Hand. Denn bei den verschiedenen Arten der Nekrobiose und Nekrose der Zelle, bei gewissen Formen der Atrophie und Degeneration, geht der Kern auf ganz ähnliche Weise zu Grunde, indem er seine scharfen Konturen, seine Färbbarkeit in Kerntinktionsmitteln einbüsst, schrumpft oder molekular zerfällt und durch Resorption schliesslich so oder so gänzlich schwindet. Man wird nun einwenden, dass es sich bei diesen Beispielen aus der Pathologie der Zelle stets um katabiotische Prozesse handle, bei denen mit dem Leben die spezifische Funktion der Zellen aufgehört habe als solche zu existieren, während die Erythrocyten, wenn schon sie als kernlose Gebilde nur während begrenzter Zeitdauer zu vegetieren vermögen, doch gerade als solche vornehmlich ihre Funktion ausüben, nämlich O zu binden und so den Gasaustausch der Gewebe zu vermitteln. Und doch lassen sich auch hierfür Beispiele finden. Auch die Zellen des stratum corneum der Epidermis, sowie die anderen einer physiologischen Verhornung anheimgefallenen epidermoidalen Gebilde, wie Haare, Nägel, Federn u. s. w. versehen, wenn auch mehr passiv, bloss durch ihr Vorhandensein ihre für den Gesamtorganismus wertvollen, ja unter Umständen unbedingt notwendigen Funktionen. Auch hier hat man bei gewissermassen physiologisch degenerierten und durch die Verhornung abgestorbenen Zellen die Kernlosigkeit durch die Unmöglichkeit, den Kern zu färben, konstatieren können.

Uebrigens ist doch einer ganzen Reihe von Forschern die Neu-

mann'sche Lehre von der Metaphase durchaus annehmbar erschienen, so sehr sie auch betreffs der Genese der Erythroblasten verschiedener Ansicht sein mochten, so z. B. Sonsino¹⁾, Edington²⁾ u. A. Zu den in diese Kategorie gehörigen Forschern müssen wir auch Erb und von Recklinghausen rechnen. Zwar glaubte ersterer³⁾ auf Grund seiner Beobachtungen bei Embryonen und künstlich anämisch gemachten Tieren über die Genese der Erythrocyten eine von Neumann abweichende Theorie aufstellen zu sollen, der gegenüber indess Neumann den Nachweis erbrachte, dass Erb wahrscheinlich einen dem seinigen identischen Befund nur verschieden gedeutet habe. Erb beschrieb nämlich als letzten Grad bei der Entwicklung der roten Blutkörperchen gefärbte Zellen, welche kleine, als Kernreste zu betrachtende Körnchen einschlossen. Wie man sieht, deckt sich dieser Befund durchaus mit Neumann's Beobachtung. Erb aber war über die dem Auftreten der körnchenhaltigen roten Blutzellen vorausgehenden Entwicklungsvorgänge der Ansicht, dass nicht der Zerfall des Kernes der Gelbfärbung des Cytoplasma nachfolge. — Erb gehört zu den Forschern, welche glauben, dass die roten Blutkörperchen aus weissen hervorgehen, — sondern vielmehr beide Veränderungen gleichzeitig oder in umgekehrter Reihenfolge eintreten; er deutet also die teils farblosen, teils gelblich gefärbten Zellen als Uebergangsformen zwischen weissen und roten Blutzellen derart, dass er annimmt, dass erstere zuerst ihren Kern durch Zerfall in Körnchen einbüßen, dann mit Hb sich färben und schliesslich zu den homogen gefärbten Blutkörperchen werden. Es würde also der Kernzerfall der Färbung voraufgehen, statt umgekehrt. Wenn dies der Fall wäre, dann müssten, wie Neumann argumentiert, erstens farblose, körnige Zellen ohne Kern als Uebergangsformen zu beobachten sein; zweitens würde dann doch das thatsächlich konstatierte Vorkommen gefärbter, kernhaltiger Erythroblasten einen offenbaren Widerspruch bedeuten. Erb hat aber gar nicht nötig, wenn er die Existenz letzterer, wie er wohl muss, anerkennt, einen doppelten Entwicklungsmodus anzunehmen. Die kernhaltigen und körnchenhaltigen Zellen lassen sich ohne Zwang in eine Entwicklungsreihe einordnen, indem die gefärbten körnchenhaltigen Zellen aus den kernhaltigen Erythroblasten durch sekundären Zerfall des Kernes abgeleitet werden können.

Besonders ins Gewicht fielen damals zu Gunsten der Neumannschen Lehre die Beobachtungen von von Recklinghausen⁴⁾, weil

1) Archive Ital. biol. XI.

2) British medical Journal, 1890, No. 1535.

3) Virch. Arch., XXXIV, 1865.

4) s. o. pag. 14.

sie an in der feuchten Kammer überlebend gehaltenem Kaninchenblut angestellt wurden. Auch von Recklinghausen kam zu dem Schluss, dass Kernuntergang innerhalb der Zelle stattfindet; er fand nämlich, dass unter den angegebenen Verhältnissen die farblosen Blutkörperchen in der Mehrzahl zu riesenhaften Zellen wurden, Hb-Färbung bekamen, und dass dann der Kern, nachdem er homogen und etwas glänzend geworden, am Rande „eine verschwommene Begrenzung annahm und so mit der gefärbten Zellmasse zusammenfloss.“

Nach den neueren Untersuchungen von Maragliano und Castellino (s. o.) scheint es mir sich hierbei nicht um eine physiologische Begebenheit, sondern um eine Form künstlicher Blutnekrobiose gehandelt zu haben, so dass v. R. wenigstens nicht als Gewährsmann für die Richtigkeit der Neumann'schen Lehre herangezogen werden darf.

Es erübrigt schliesslich noch, auf Löwit¹⁾ einzugehen, der sich ebenfalls auf Grund eigener Beobachtungen zu der Neumann'schen Ansicht bekennt, indem er durch andere Untersuchungsmethoden zu, wie er meint, denselben Resultaten gelangt sei. Wir werden indess sehen, dass er einen durchaus verschiedenen Befund ungerechtfertigter Weise nur ebenso wie Neumann den seinen gedeutet hat. So kam es, dass gerade Löwit es war, der durch seine Veröffentlichungen am meisten zur Stützung der Neumann'schen Anschauung von der Metaphase beitrug, obwohl Neumann selbst, was indessen unbeobachtet geblieben zu sein scheint, Verwahrung gegen diese Unterstützung einzulegen sich genötigt sah.

Löwit (Sitzungsber. XCV) stellte seine Untersuchungen am Blut ausgewachsener Kaninchen an, welches er mit einer modifizierten Pacini-Sublimatzusatzflüssigkeit behandelte und später mit Karmin färbte. Auf diese Weise gelang es ihm, an einzelnen Erythrocyten einen „Innenkörper“ sichtbar zu machen, der sich bisweilen, aber durchaus nicht immer, distinkt mit Karmin färben liess, häufig nur schwach rötlich wurde, oder geradezu ungefärbt blieb. In manchen Blutproben sprach die Karminfärbung nie, ebensowenig wie irgend ein anderes Kerntinktionsmittel an. Schon der nicht der Karminwirkung ausgesetzte, ungefärbte „Innenkörper“ ist nicht in allen Blutkörperchen mit gleicher Schärfe kenntlich (S. 147). „Er kann in vielen Fällen sehr prägnant ausgebildet, er kann aber auch nur durch einige Granula angedeutet sein. In der Regel tritt derselbe bei den grossen Formen deutlicher hervor als bei den kleinen, doch kommen vielfache Ausnahmen hiervon vor. Verschiedene Grössen des Innenkörpers, wechselnde Prägnanz desselben in den verschiedenen roten

1) siehe oben pag. 14.

Blutkörperchen finden sich stets gemeinschaftlich in der gleichen Blutprobe; niemals wurde es beobachtet, dass sämtliche Innenkörper der verschiedenen Blutkörperchen der gleichen Blutprobe von derselben Beschaffenheit gewesen wären. Bei den grossen Formen der Innenkörper kann man, wenn dieselben scharf ausgeprägt sind, sich davon überzeugen, dass dieselben in einzelnen Fällen bloss aus mehr oder weniger groben oder feinen granulis bestehen, über deren nähere Verbindung eine bestimmte Angabe nicht gemacht werden konnte. In anderen Fällen kann man mit voller Bestimmtheit aussagen, dass Verbindungszüge zwischen den einzelnen Körnchen bestehen.“

An gut mit Karmin gefärbten Präparaten konnte man sich an einzelnen roten Blutkörperchen mit voller Sicherheit von der schon an ungefärbten Präparaten hervortretenden netz- oder gerüstförmigen Struktur des „Innenkörpers“ überzeugen (S. 151). „An vielen derselben tritt diese jedoch nicht hervor; dann bilden die Innenkörper mehr oder weniger umfangreiche Konglomerate einzelner distinkt gefärbter Körnchen von grösserer oder kleinerer Dichte. Diese Körnchen sind entweder zahlreich vorhanden und können dann den grössten Teil der roten Blutkörperchen einnehmen, oder es sind nur wenige, auf einen kleinen Raum beschränkt, vorhanden. Zwischen diesen beiden Formenreihen kann eine grosse Zahl von Uebergangsstufen aufgefunden werden. Auch der Farbenton des Innenkörpers ist nicht in allen Zellen ein und desselben Präparates der gleiche. Auch hier können zwischen der dunklen Färbung bis zu der blassen eine grosse Zahl von Uebergangsstufen nachgewiesen werden.“

Löwit sieht nun diesen „Innenkörper“ als Kernrest an und bezeichnet derartige, ihn enthaltende Blutkörperchen als „gekernte“ im Gegensatz zu den kernhaltigen, welche den intakten Kern einschliessen. Ueber Bedeutung und Entstehung dieser „gekernten“ roten Blutkörperchen sagt Löwit (S. 152):

„In einer wechselnden Zahl roter Blutkörperchen ist ein Kernrest vorhanden. Wie nun die kernhaltigen Blutkörperchen Zwischenstufen zwischen Hb freien und definitiven roten Blutkörperchen darstellen, so dürfen wohl auch die „gekernten“ roten Blutkörperchen in gleicher Weise aufzufassen sein, wofür unter anderm auch die formale Aehnlichkeit der Kerne beider Arten spricht, denn bei beiden findet sich Netzstruktur und keine Chromatinklumpen.“

S. 154: „Der Kern der kernhaltigen roten Blutkörperchen erleidet nicht unbeträchtliche Veränderungen. Er verliert in sehr vielen Fällen seine Färbbarkeit ganz, oder doch zum Teil büsst er sie soweit ein, dass eine distinkte Kernfärbung nicht mehr zu stande kommt, dass ferner die netz- oder gerüstförmige Kernstruktur verloren geht

und der Kern sich in ein Konglomerat einzelner Körnchen auflöst und dass endlich in sehr vielen roten Blutzellen nur vereinzelte derartige Körnchen angetroffen werden. Dieser Umstand weist darauf hin, dass der Kern innerhalb der roten Blutkörperchen verschwindet, wie dies ja auch von Neumann für die kernhaltigen, roten Blutkörperchen des Knochenmarks angenommen wird. Alle diese Vorgänge lassen wohl kaum eine andere Deutung zu, als dass der Kern innerhalb der roten Blutkörperchen einen allmählichen Degenerationsprozess anheimfällt und intraglobulär verschwindet, während das kernfreie Blutkörperchen zunächst wenigstens erhalten bleibt.

S. 159: „Die angestellten Untersuchungen über die nähere Beziehung der kernhaltigen roten Blutkörperchen zu den gekernten roten Blutkörperchen haben zu einem bestimmten Resultat nicht geführt. Eine Reihe von Momenten weist darauf hin, dass beide Zellenarten als Uebergangsformen Hb-freier Vorstufen der roten Blutkörperchen zu den definitiven roten Blutkörperchen aufzufassen sind; der Umstand aber, dass die kernhaltigen roten Blutkörperchen ohne jede weitere Präparation und auch in anderen Zusatzflüssigkeiten sofort erkannt werden können, die gekernten Formen aber erst nach zwei- bis vierstündiger Einwirkung der modifizierten Pacini'schen Flüssigkeit, niemals aber, wenigstens nicht in überzeugender Form, in anderen Salzlösungen zur Beobachtung kommen, legt den Gedanken nahe, dass doch gewisse Unterschiede zwischen diesen beiden Zellenformen bestehen, die möglicher Weise doch auf einem bis zu einem gewissen Grade differenten Vorgang der Hb-Bildung in Knochenmark und Milz einerseits und im zirkulirenden Blut andererseits hinweisen können.“

Wie man sieht, wagt Löwit es nicht, seine „gekernten“ Formen mit den von Neumann beschriebenen aus kernhaltigen Zellen hervorgehenden körnchenhaltigen Uebergangsstufen zu identifizieren; trotzdem hält er sich auf Grund seiner Beobachtungen ebenfalls für berechtigt, die Metaphase zu kernlosen Blutkörperchen im Neumannschen Sinne auf Kernzerfall zurückzuführen, der an verschiedenen Orten (Knochenmark, zirkulierendes Blut) verschiedene Erscheinungsform annimmt. Gegen eine Umwandlung auf die von Rindfleisch beschriebene Weise aber ergreift er entschiedene Partei.

Pag. 146 heisst es: „Oft erhält man Bilder zur Ansicht, wo der differenzierte Innenkörper nahe am Rande des roten Blutkörperchens liegt, in manchen Fällen scheint derselbe sogar wulstförmig aus dem Blutkörperchen hervorgestülpt zu sein, in analoger Weise, wie dies Rindfleisch und Obrastzow für die kernhaltigen roten Blut-

körperchen des Knochenmarkes angeben. Nie habe ich mich überzeugen können, dass der Innenkörper sich von dem Blutkörperchen ablöst, so lange das letztere nicht zerreisst.“

Und pag. 154: „Für die von anderer Seite vertretene Anschauung, dass der Kern in toto aus dem roten Blutkörperchen austritt, fand ich keinerlei Anhaltspunkte.“

Auf Grund dieser Veröffentlichungen hat Löwit in den Lehrbüchern neben Neumann seinen Platz erhalten als Hauptvertreter der Lehre vom Kernschwund gegenüber der von der Kernausstossung, so z. B. in Toldt's Lehrbuch der Gewebelehre, 3. Auflage, 1888, pag. 60, 61; in Landois' Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 7. Auflage, 1891, wird er sogar ganz allein an der hierher gehörigen Stelle zitiert. Gegen diese Unterstützung haben aber andere Vertreter der Lehre von der Kernresorption, so Ehrlich¹⁾, der ihr zum Teil anhängt, und vor allem ihr Begründer, Neumann selbst, energischen Protest eingelegt, indem sie ihm bestreiten, auf Grund seiner Untersuchungen ein Anrecht darauf zu haben, die Lehre von der Kernresorption gegenüber der von der Kernauswanderung zu verfechten. Während Ehrlich²⁾ die Methode Löwit's als eine durchaus ungeeignete bezeichnet, um Kerne in roten Blutkörperchen erkennen zu lassen, wie die von Löwit seiner Arbeit beigegebenen Abbildungen beweisen, vernichtet Neumann³⁾ eigentlich völlig den Wert der Löwit'schen Arbeit durch seine Kritik. Nach ihm sind Löwit's Kernelungen Pseudokerne, „Kunstprodukte durch die hestimmte Behandlungsweise in ausgebildeten roten Blutkörperchen erzeugt.“ Er glaubt, dass Löwit derselben Täuschung zum Opfer gefallen sei wie Böttcher.

In ein neues Stadium sind die Untersuchungen getreten, durch die Anwendung der modernen Färbetechnik, wie sie für die Hämatologie besonders von Herrn Prof. Ehrlich, meinem hochverehrten Lehrer, ausgebildet worden ist, durch welche die Kritik der früheren Beobachtungen, zumal in Rücksicht auf die tinktoriellen Eigentümlichkeiten ermöglicht wurde. Hier sind es allein zwei Methoden, welche den Anforderungen der heutigen Forschung hinreichend gerecht werden, die Schnittmethode und Ehrlich's Deckglas-Trockenmethode, und ist besonders die letztere, obwohl nur zu klinischen Zwecken er-sonnen, wo sie nicht allein schöne, sondern überhaupt die einzig brauchbaren und zulässigen Resultate liefert, auch in ganz hervor-

1) Farbenanalyt. Unters., pag. 96.

2) Ibidem, pag. 109.

3) Virch. Arch. CXIX, 1890.

ragendem Masse geeignet zur Erkennung der kernhaltigen roten Blutkörperchen, wie Neumann selbst Ehrlich¹⁾ gegenüber, der ihm seine Präparate demonstrierte, persönlich zu bezeugen Gelegenheit hatte. Interessant ist es nun, dass uns diese Methoden, was wenigstens unsere Frage der Entkernung anbetrifft, bis jetzt etwas eigentlich Neues und Entscheidendes nicht gebracht haben: auch jetzt noch stehen sich unvermittelt und schroff die beiden Ansichten, Ausstossung und Resorption innerhalb der Zelle, gegenüber, nur ist die Frage insofern verwickelter geworden, als gleichzeitig mit dem tieferen Eindringen in die tinktoriellen Eigenthümlichkeiten auch noch gewisse Grössen- und Färbungsunterschiede der roten Blutkörperchen in die Frage hineingezogen werden mussten.

Zuerst sind hier in Kürze Engel's²⁾ Arbeiten zu erwähnen. Dieser Forscher versichert zwar, streng nach den Methoden seines Lehrers Ehrlich gearbeitet zu haben, hat aber mit Hülfe dieser über so abenteuerliche Befunde berichtet, die sich absolut nicht mit unseren bisherigen biologischen Anschauungen vertragen, dass sehr bald Nachprüfungen und Kritiken³⁾ wachgerufen wurden, welche ergaben, dass die von Engel so sonderbar ausgelegten Bilder einer ungeeigneten Behandlung ihre Entstehung verdanken und keinen Anspruch auf eine physiologische Verhältnisse wiedergebende Existenzberechtigung hätten. Daraus folgt, dass entweder Engel nicht ganz exakt nach Ehrlich's Vorschriften gearbeitet hat, bei deren Befolgung doch sonst stets ganz andere Resultate und Bilder erzielt wurden, oder dass dieses Verfahren für die Verhältnisse des zarten embryonalen Blutes nicht anwendbar ist. Die von mir angestellten, weiter unten mitgetheilten Untersuchungen machen eine nochmalige Kritik der Engelsen Arbeiten und eine besondere Widerlegung seiner, unsere Frage betreffenden Resultate überflüssig; doch will ich letztere wenigstens hier kurz anführen.

Vor allem ist Engel durchaus Anhänger der Lehre vom Kernaustritt. Seine „Metrocyten“ teilen sich in Tochterzellen (Metrocyten zweiter Generation), aus welchen die Kerne, umgeben von einer faltigen Krause verdichteten, Hb haltigen Protoplasmas, gleichsam wie eine Energide der Botaniker⁴⁾, auswandern, um nunmehr Normoblasten zu sein, während der kernlose Rest zum Megalocyt wird. Die Normoblasten stossen schliesslich ebenfalls ihren Kern aus und werden so

1) l. c. pag. 109.

2) S. o. pag. 14.

3) Ullmann: „Verhandl. der physiol. Gesellsch. zu Berlin, 26. 1. 1894. VII. Sitzung.

4) Cf. Sachs, Vorles. über Pflanzen-Physiol.

zu Normocyten, während der freie Kern zum Leukocyt wird, die farblosen Blutkörperchen also aus den gefärbten hervorgehen¹⁾ (Arch. f. mikrosk. Anat. XLII.). Auch bei Hühnerembryonen lässt er, obwohl es dem biogenetischen Grundgesetz widerspricht, kernlose Blutscheiben gebildet werden²⁾, hier aber auf eine Art, die mehr der Ansicht von Malassez entspricht, indem oblonge, in die Länge gezogene Erythroblasten mit peripherischem Kern („geschwänzte Formen“) sich in ein kernhaltiges und ein kernloses Stück teilen (Arch. f. mikr. Anat. XLIV).

Diese verzogenen, wenn man so sagen darf „poikiloblastischen“ Formen, aus deren Beobachtung Engel die eben mitgeteilten Arten der Entkernung folgern zu müssen meinte, stellen aber nicht etwa in einer Phase amöboider Bewegung von der Fixation ereilte Blutkörperchen vor, sondern sind, wie schon Rollett³⁾ berichtet hat und Ullmann⁴⁾ neuerdings wieder hervorhebt, dadurch entstanden, „dass die Zelle irgendwo mit einem Teil ihres Leibes anhaftete, während der infolge des Uebereinanderlegens und Voneinanderziehens der beiden Deckgläser im Präparat entstehende Flüssigkeitsstrom sie fortzutreiben suchte; und indem diesem der übrige freie, bewegliche Teil der Zelle folgte, wurde sie von der bei der Ehrlich'schen Methode sehr schnell eintretenden Eintrocknung ereilt.“

Weiter konstatiert Engel einen Parallelismus zwischen abgeblasstem Kern und abgeblasstem Cytoplasma.

Drittens: In einem und demselben Präparate zeigen die Metrocyten einen bläschenförmigen Kern und färben sich dunkelorangebraun, während die aus ihnen hervorgehenden Normoblasten einen gut strukturierten Kern haben und sich weinrot färben.

Viertens unterscheidet er von seinen Metrocyten die Megaloblasten. Erstere sind nach ihm junge, letztere alte Zellen. Diese haben einen kleinen bläschenförmigen, jene einen grossen, gut strukturierten Kern.

In seiner in Virch. Arch. veröffentlichten Arbeit erweitert er diese Angaben noch etwas und stellt noch mehr Unterschiede auf; so unterscheidet er einmal zwei Arten von Normoblasten: Die einen haben einen gut strukturierten Kern, der nur von einem schmalen Protoplasmasaum umgeben ist, die andern einen bläschenartigen

1) E. lässt auch die acidophilen Leukocyten aus den roten Blutkugeln hervorgehen.

2) Etwas ganz anderes ist es, wenn im postembryonalen Amphibienblut infolge von Kernschwund in verschwindend geringer Zahl einmal ein kernloses Blutkörperchen gefunden wird. Vide Pfitzner, Virch. Arch. CIII, s. a. o. pag. 9 (Index 7).

3) s. o. S. 18.

4) l. c.

Kern, der eine breite Zone von Zellplasma um sich hat. Ebenso unterscheidet er zwei Arten von Megaloblasten, von denen die einen einen wohlstrukturierten Kern und schmales, dunkelorange sich färbendes Cytoplasma aufweisen, die andern breites, weinrot sich färbendes Cytoplasma besitzen, aber deutliche Kernstruktur vermissen lassen.

In welchen Beziehungen diese einzelnen, durch ihre Kernart unterschiedenen Formen zu einander stehen, sagt Engel nicht; er begnügt sich damit, die Thatsachen zu registrieren, ohne dafür eine Erklärung zu haben. Auch über den Zusammenhang hinsichtlich der Grössenunterschiede macht Engel keine bestimmten Angaben; indem ein Zusammenhang zwischen den grossen embryonalen Blutkörperchen und den gewöhnlichen kernhaltigen roten sich bisher nicht feststellen liess. „Nur soviel gilt als feststehend, dass die Riesenzellen den jüngsten Embryonen, die normalen kernhaltigen roten Blutkörperchen den älteren Embryonen und dem Blut Erwachsener angehören.“ Im übrigen vermutet er mit Rindfleisch, dass die Megaloblasten im Gegensatz zu den Metrocyten alte übergross gewordene, nicht in Normocyten übergegangene Normoblasten seien.

Eine ganz eigenartige Stellung zur Frage der Entkernung nehmen Martin B. Schmidt und Ehrlich ein, von denen ersterer hauptsächlich an Schnitt-, letzterer an Deckglaspräparaten untersuchte und welche beide auf verschiedenen Wegen zu demselben Ergebnis kommen, nämlich beide Arten der Entkernung zuzulassen, und zwar die Rindfleischsche, deshalb, weil sie in ihren Präparaten freie Kerne vorfanden. Während Rindfleisch an frischen Präparaten den Vorgang der Kernauswanderung direkt beobachtete, folgern ihn diese Forscher, welche an fixierten, nur einen augenblicklichen Zustand wiedergebenden Präparaten beobachteten, aus den beiden Befunden der exzentrischen Kernlage und der neben kernlosen Blutscheiben sich findenden freien Kerne, wobei ersteres Bild den Uebergang zum zweiten vorstellen soll. Dass diese Deutung nicht die einzige zulässige und notwendige ist, ist oben gelegentlich des Referates der Neumann'schen Arbeiten gezeigt worden und wird auch weiter unten aus der Erläuterung der von uns angestellten Untersuchungen hervorgehen.

[Anmerkung. Die freien Kerne müssen sich selbstverständlich neben unverletzten Erythrocyten finden; in jedem anderen Falle handelt es sich um mechanisch entstandene Kunstprodukte.]

Schmidt sagt S. 210 seiner Abhandlung über die Blutzellenbildung in Leber und Milz¹⁾:

„Ein weiterer Bestandtheil aber verdient in diesen Präparaten,

1) Ziegler's Beiträge XI, 1892.

wo postmortale Veränderungen ausgeschlossen wurden, noch besondere Beachtung. In den Kapillaren, bald innerhalb von den Zellherden, bald von kernlosen Scheiben umgeben, liegen oft zu mehreren vereinigt, vollständig frei, ohne Protoplasmahof, runde, scharf umschriebene Kerne, ganz von der Beschaffenheit derjenigen, welche sich in den Hl-reichsten¹⁾ Zellen vorfinden; klein, annähernd homogen, stark färbbar; eine Besonderheit jedoch, welche ziemlich selten an den noch im Innern von roten Blutkörperchen liegenden auftritt, zeigen diese Kerne insofern, als die violette Färbung des Hämatoxylin durch ein verschieden intensives Stahlblau ersetzt und auf die letzte Andeutung einer Struktur verschwunden sein kann und endlich kommen mit diesem gleichgestellte und auch räumlich vermischte Gebilde vor, welche ungefärbt geblieben sind oder nur einen graugelben Schimmer zeigen.“

S. 218: „Es fiel das auch von Neumann bemerkte, jedoch anders gedeutete Auftreten zahlreicher freier Kerne innerhalb der intrakapillären Zellherde auf, Kerne, welche durch Form, Grösse, homogene Beschaffenheit und Färbbarkeit nicht von den in den Hb-reichsten Blutkörperchen¹⁾ eingeschlossenen sich unterscheiden, und, räumlich oft mit ihnen untermischt, auch nicht von denen gleicher Gebilde in allen Nüancen abnehmender Färbbarkeit bis zum vollständigen Verschwinden der letzteren. Wenn diese Bilder mir die Ausstossung des Kerns in toto im Sinne von Rindfleisch und Bizzozero und die Dekonstitution desselben ausserhalb der Zelle wahrscheinlich machten, so verbietet sich die Verallgemeinerung dieser Auffassung im Hinblick auf die Beobachtungen von Kölliker, Neumann, von Recklinghausen und Löwit.“

Schmidt lässt also auch die Möglichkeit der Neumann'schen Art zu, obwohl er keine hierfür sprechenden Bilder beobachtet hat. Heisst es doch pag. 205:

„Neumann giebt Beschreibung und Abbildungen von roten Blutkörperchen, welche an Stelle des Kerns „kleinste mattglänzende Körnchen“ einschliessen, und hält diese für Einschmelzungsproducte der Kernsubstanz. Solche Körnchen findet man häufig vereinzelt oder zu mehreren gruppiert, inmitten eines gelben Zellleibes; ihre Auffassung als Zerfallsprodukte scheint mir indessen zweifelhaft; ich möchte vielmehr glauben, dass sie nur farblose Stellen im Blutkörperchen sind und den grösseren, vielgestaltigen, scharf konturierten hellen Vakuolen gleichstehen, welche man ausserdem reichlich trifft. Es kommen nämlich ganz gleichartige Körnchen in rothen Blutkörperchen neben

1) Siehe unten.

einem noch vollständig intakten, scharfrandigen Kern oft genug vor, und in gefärbten Präparaten sind sie nicht wieder in der Färbung der Kerne aufzufinden“.

Und pag. 217 sagt Schmidt, er habe in seinen Präparaten zwar Bilder erhalten, welche den Zuständen entsprechen, die Pfitzner von der senilen Atrophie des Kernes giebt; „Pfitzner nun aber“, fährt er fort, „beschreibt als das weitere Schicksal derartig veränderter Kerne den Zerfall in einzelne Klumpen, oder, für das Blut der Amphibien, maulbeerförmige Umgestaltung, Abnahme des Brechungsvermögens und der Färbbarkeit, so dass man schliesslich nur schattenhafte Andeutungen oder gar nichts mehr von Kernen in der Zelle wahrnimmt. In meinen Präparaten konnte ich keine Bilder auffinden, welche mir den Untergang des Kernes innerhalb der Zelle wahrscheinlich gemacht hätten, welche am frischen Präparat nicht eben so gut als farblose Lücken in der gefärbten Substanz hätten aufgefasst werden können; eine Tingierung von Kernresten gelang nämlich nie“.

Schmidt hat, was die freien Kerne betrifft, keineswegs, wie Rindfleisch, ihr Zustandekommen, sondern nur, wie Neumann, ihr Vorhandensein beobachtet. Ebenso stimmt er mit Neumann darin überein, dass sie identisch sind mit den in gewissen sehr Hb. reichen Erythroblasten vorkommenden Kernen. Trotzdem oder vielmehr gerade deswegen glaubt es sie im Sinne Rindfleisch's als aus den betreffenden Zellen ausgestossen deuten zu müssen. Neumann nämlich lässt seine freien Kerne, die er, wie oben gezeigt, mit Unrecht für junge hält, zu den genannten Erythroblasten heranwachsen, Schmidt musste eine derartige Auslegung aus zwei Gründen unmöglich sein: erstens, weil seine Kerne im wahren Sinne freie, absolut kein Protoplasma mehr besitzende waren, und nach den heutigen Lehren der Cytogenese aus solchen keine Zelle hervorgehen kann; und zweitens weil, auch wenn man das Fehlen des Cytoplasma auf Schrumpfung infolge der Fixation beziehen wollte, es sich doch hier, wie Schmidt im Gegensatz zu Neumann richtig erkannt hatte, nicht um entwicklungsfähige junge, sondern um senil-atrophische, nicht mehr entwicklungsfähige Gebilde gehandelt hat. Obwohl er also zwar betreffs des morphologischen Baues und Alters seiner Kerne mit Rindfleisch nicht übereinstimmt, welcher Forscher gerade hierin mit Neumann eines Sinnes ist, so glaubt Schmidt doch hinsichtlich ihrer Deutung und Bedeutung sich Rindfleisch anschliessen zu müssen, zumal und um so mehr, als er für Metaphase im Sinne Neumann's in seinen Präparaten keinen Anhaltspunkt gefunden haben will, und daher diese überhaupt nur wegen der Autorität Neumann's noch neben der Kernausstossung Rindfleisch's für möglich und zulässig hält. Diese

letztere Angabe von dem Fehlen der Metaphase in seinen Präparaten wird indess einer weiterhin vorzunehmenden, eingehenderen Kritik mit Sicherheit, wie wir hier schon erwähnen wollen, nicht stand halten; ausserdem wird es sich herausstellen, dass für die freien Kerne noch eine dritte und wahrscheinlich allein richtige Erklärung möglich ist.

Um also zu rekapitulieren, hat Schmidt, wie wir jetzt wohl schon vorwegnehmend sagen können, den Kernschwund in seinen Präparaten verkannt oder übersehen und daher einen anderen Befund mit Unrecht als Kernausstossung gedeutet. Nichtsdestoweniger hält er aber auch den Kernschwund für möglich, so dass er immerhin zu den Forschern gezählt werden darf, die beide Arten der Entkernung als in der Natur vorkommend erachten.

Eine solche Mittelstellung unserer Frage gegenüber nimmt auch Ehrlich ein, indem er für die Normoblasten Kernausstossung im Sinne Rindfleisch's bestätigen konnte, während bei der Reifung der Gigantoblasten der Kern einer eigentümlichen Degeneration verfallen sollte¹⁾. Auch Ehrlich schliesst in seinen Deckglaspräparaten, wie Schmidt, auf Kernausstossung aus Uebergangsbildern von exzentrisch-peripherischer Kernlage zu freien Kernen; ein neben einem unverletzten Erythrocyt liegender freier Kern ist aus diesem ausgestossen. Grade weil der betreffende Erythrocyt unverletzt ist, spricht dies nach Ehrlich für Kernausstossung. Ein an irgend einer Stelle defekter Erythrocyt würde ein Kunstprodukt vermuten lassen. Durch die Entkernung und den Verlust des eigentlichen Protoplasmas soll der Erythroblast, ohne seinen Substanzverlust erkennen zu lassen, in den Erythrocyten übergehen, infolge einer dem „Diskoplasma“ immanenten, eigentümlichen formbestimmenden Kraft, die Ehrlich aus gewissen Beobachtungen folgern konnte²⁾. Wie nämlich das Protoplasma anderer Zellen die Eigenschaft hat, infolge seiner Kontraktilität Kugelform anzunehmen, und selbst kernlose, abgetrennte Zellfragmente sich, infolge dieser auch ihrem Protoplasma rest noch adhärierenden Kontraktilität, zu kugeligen Tropfen zusammenballen, ebenso hat das elastische Diskoplasma infolge der oben erwähnten Kraft das Bestreben, die gedellte Scheibenform eines gewöhnlichen intakten roten Blutkörperchens aufzuweisen. In der kernhaltigen roten Blutzelle kann diese Kraft nicht in die Erscheinung treten wegen des Vorhandenseins des Zellkernes und des eigentlichen Zellprotoplasmas. Erst bei dem Uebergang aus der Blutzelle in die definitive Blutscheibe kommt sie zur Geltung, da die hindernden Faktoren beseitigt sind; so kommt es, dass der bei der

1) Farbenanalyt. Unters. S. 96.

2) l. c. pag. 115 u. 119.

Entkernung zurückbleibende Diskoplasma rest sich ohne sichtbare Spuren eines Substanzverlustes zur gedellten Blutscheibe konfiguriert. Dass die Gestalt des definitiven Erythrocyten nur die Aeusserung einer auch schon im Erythroblasten vorhandenen, aber latenten Kraft des Diskoplasma ist, schliesst Ehrlich daraus, dass auch kleinste Bruchstücke von roten Blutkörperchen die spezifische Form annehmen und so unversehrte, nur verkleinerte Blutkörperchen vortäuschen würden, wenn man über die Art ihres Entstehens nicht anderweitig unterrichtet wäre. Die Mikrocyten sind nach Ehrlich, im Gegensatz zu Hayem¹⁾ solche zu den Poikilocyten Quinke's²⁾ gehörige „Schistocyten“³⁾. Er sieht in ihnen die Produkte einer unter dem Einfluss der Anämie vor sich gehenden Fragmentation der roten Blutkörperchen. Nach ihm sind sie also ebensowenig junge, unfertige wie (eventuell im konzentrirten Serum geschrumpfte) alte Blutscheiben, welche, etwa behufs Kompensation des Mangels an gewöhnlichen Blutscheiben mittleren Alters und mittlerer Grösse, je nach der betreffenden Anschauung entweder bereits zu früh oder länger wie gewöhnlich in Dienst gestellt wären.

Allerdings wird Ehrlich trotz der anderweitigen Auffassung von ihrer Genese ihrem Auftreten bei Anämien eine teleologische Bedeutung nicht absprechen können in Rücksicht ihres auf einer kleinen Oberfläche relativ dichten Hb-Gehaltes. Vielleicht dient auch ihre Dellung, ebenso wie bei der eigentlichen Blutscheibe, im Gegensatz zur kugeligen Zellform zur Vergrösserung dieser respiratorischen Oberfläche.

Ehrlich selbst übrigens drückt sich über die Entstehung, Herkunft und Zugehörigkeit der Mikrocyten etwa folgenderweise aus (l. c. u. a. a. O.).

Die durch eine Anämie vermittelte chemische Aenderung des Blutserums wirkt reizend auf die roten Blutkörperchen resp. ihre protoplasmatischen und kontraktilen Bestandtheile und führt, ähnlich wie vermehrte Wärmezufuhr, Theilungen, Abschnürungen und Fragmentation herbei. Die Polymorphie der so entstehenden Poikilocyten⁴⁾ beruht

1) s. o. S. 7.

2) Deutsch. Arch. f. klin. Med. XX. u. XXV.

Anm. Dieselben wurden zuerst gesehen von Damon: Leukocythämia, Boston, 1864 und Friedreich, Virch. Arch. XII.

3) Farbenanalyt. Unters. p. 96 u. 97.

4) Rindfleisch, Virch. Arch. CXXI, bezieht die Form der Poikilocyten auf verschiedene Kontraktionszustände der roten Blutkörperchen. cf. — Friedreich, Virch. Arch. XXXXI. — Arndt, Virch. Arch. LXXXIII. — Hayem, Médecine moderne 1890, No. 10. — Browicz, Verhandl. d. Congresses f. innere Medicin 1890. — Centralbl. f. klin. Med. 1890. — Centralbl. f. d. gesamen med. Wissenschaften 1890, No. XXXIV.

auf ihrer grossen Labilität und ist Ausdruck äusserer Bedingungen, speziell des Einflusses einer chemischen Veränderung des Blutserum, die offenbar die diskoplasmareicheren und daher empfindlicheren Poikilocyten intensiver beeinflusst als die normalen Blutscheiben¹⁾. Aber nur durch die eigentümliche, formative, dem Diskoplasma selbst inwohnende Eigenschaft lässt es sich erklären, und durch die Wirkung des spezifischen Protoplasmas, wenn die Poikilocyten, so multiform sie im übrigen sein mögen, doch die typische Gestaltung der Blutscheibe, insbesondere die Dellung, mehr oder weniger nachahmen. Da nun aber ihre Vielgestaltigkeit nur ein, wenn auch häufiges Accidens, jedoch kein konstantes oder notwendiges Kriterium ist, so gehören daher auch kleine und kleinste kokkenähnliche Körnchen hierher, die insgesamt den Diskus der normalen Blutscheibe annähernd widerspiegeln. Demgemäss sind, unabhängig von der Form, alle diejenigen Elemente als Schizocyten zu bezeichnen, die so klein sind, dass sie nur als Teilprodukte von Blutscheiben aufgefasst werden können. In diese Kategorie gehören also nach Ehrlich, ebenso wie dies auch Murri annimmt, die Mikrocyten. Zur Stütze dieser Annahme führt er an, dass er weder bei Untersuchung des Blutes noch der hämatopoetischen Organe von Mensch und Tieren Mikroblasten und Poikiloblasten auffinden konnte, dass also weder im Blut noch in den „metakerastischen“ Drüsen eine Bildung von Poikilocyten durch Entkernung stattfindet; er hält demgemäss gegenüber Gräber die Ansicht der Präformation und Präexistenz der Poikilocyten aufrecht (l. c. S. 103).

(Anm. l. c. S. 109 erwähnt Ehrlich auch als ausserordentlich selten den Befund von Mikro- und Poikiloblasten).

Angenommen, die Scheibenform der roten Blutkörperchen beruhe wirklich auf einer dem Diskoplasma in seinen kleinsten Partikeln innewohnenden Neigung, Scheiben von bestimmter Form zu bilden, und sei unabhängig von einer präformirten Membran und einem bestimmten Volumen²⁾, so ist es wohl möglich, aus dem gleichzeitigen Vorhandensein von freien Kernen, Erythrocyten und Erythroblasten in einem Präparat, ferner aus dem örtlichen Nebeneinander eines freien Kernes und eines daneben liegenden intakten Erythrocyten auf ein genetisches Abhängigkeitsverhältnis dieser Dinge zu schliessen, derart, dass man das eine in ursächliche Beziehung zu der Entstehung

1) Anm. Hiermit stimmt es ganz gut überein, wenn nach Maragliano und Castellino (s. o. pag. 13) die Poikilocyten als morphologische Zersetzungsformen der Blutinkubiose bezeichnet werden.

2) Anm. Nach Rindfleisch, Arch. f. mikrosk. Anat. XVII., entsteht die gedellte Scheibe mechanisch durch Rollung und Anprall.

des andern setzt. Die Berechtigung hiérzu wird scheinbar noch grösser, wenn man berücksichtigt, dass die freien Kerne homolog gebaut sind den noch intracellularen, und wenn man dann gewisse, exzentrisch gelegene Kerne als Uebergangsstufen von den zentralen zu den freien ansieht. Dass die fraglichen freien Kerne einzig auf dem soeben angedeuteten Wege ihre „Stammzelle“ verlassen und sich nachher neben dieser vorfinden lassen sollten, folgerte man durch Kombination, indem man die zwischen exzentrischen und freien Kernen liegenden Etappen im Geiste ergänzte.

Anm. Ich wenigstens habe in Präparaten, wenn sie mittels einwandfreien Methoden hergestellt waren, ein allein für sich absolut beweisendes Bild, nämlich einen eben im Austritt begriffenen Kern nie wahrgenommen.

Wenn nun aber bei näherer Betrachtung sich eine besser durch beobachteten Thatbestand fundierte Erklärung für die Entstehung der freien Kerne finden sollte, so zwar, dass man, wenn auch nicht den Entwicklungsgang direkt wahrnehmen, so doch eine ganze Reihe ungezwungen miteinander in Connex zu bringender Uebergangsstufen ausfindig machen kann: so dürfte es wohl erkenntnistheoretisch und methodologisch unbeanstandet bleiben, wenn man eine in der allgemeinen Biologie gänzlich unvermittelt dastehende Lehre, das Dogma von einem im ganzen Zelleben ohne Beispiel dastehenden Vorgang fallen lässt, zumal wenn dieser unmittelbar nur als Kunstprodukt infolge ungeeigneter und anfechtbarer Versuchsbedingung, nicht aber bei verbesserten Bedingungen der gleichen Methode beobachtet, bei einer einwandfreien Kontrollmethode aber überhaupt nur gefolgert werden konnte. — — Dazu käme, dass dies zu Gunsten einer Anschauung geschehen kann, die den Entstehungsmodus der freien Kerne durch einen relativ häufigen und im Zelleben gewöhnlichen Prozess eindeutig und ausreichend erklärt; schliesslich muss es in dem Entschluss, die Vorstellung von der Kernausstossung aufzugeben, nur bestärken, wenn auch zur Erklärung der Entkernung ein einfacher, physiologischer Vorgang namhaft gemacht werden kann.

Es werden sich also auch in fehlerlos hergestellten Präparaten sehr häufig gleichzeitig freie Kerne und kernfreie Zellen finden: diese indess mit einander in genetische Beziehung zu setzen, wäre nicht nur unnötig, sondern wahrscheinlich geradezu falsch. Auch wenn sie räumlich unmittelbar neben einander zur Beobachtung kommen sollten¹⁾, darf man zwischen ihnen kein direktes, natürliches Abhängigkeitsverhältnis,

1) Bei der bekannten Herstellung der Deckglaspräparate nach Ehrlich müsste ein unter natürlichen Verhältnissen neben einer Zelle liegender Kern durch den Druck des Deckglases und Zug des entstehenden Flüssigkeitsstromes

keinen Kausalitätsnexus annehmen, derart, dass der freie Kern aus der daneben liegenden Zelle stamme. Es handelt sich in diesem Falle um ein blosses Spiel des Zufalls. Beide Gebilde, Kern und Erythrocyt, haben allerdings beide die Entstehung aus Erythroblasten gemein, sind aber nicht morphologische Koeffekte ein und desselben sie verursachenden physiologischen Prozesses, so zwar, dass das Entstehen des einen parallel ginge dem des andern, und, gewissermassen wie bei einer mathematischen Funktion, notwendig an das andere geknüpft und nicht ohne dieses gedacht werden könne. Beide Gebilde entstehen im Gegenteil unabhängig von einander zu verschiedenen Zeiten und aus verschiedenen Erythroblasten durch zwei verschiedene „physiologische“ Prozesse; der Erythrocyt durch Degeneration des Kernes, der freie Kern durch Degeneration des Zellprotoplasma.

Schmidt hat die Degeneration des Zellprotoplasma jedenfalls übersehen und die Bedeutung der freien Kerne in seinen Schnittpräparaten verkennen müssen, weil, wie auch wir gefunden haben, infolge der Fixation der geringe Protoplasma rest um den Kern geschrumpft und die feineren Verhältnisse des degenerirten Cytoplasma von zu den freien Kernen hinüber führenden Zellen verloren gegangen waren. Dass Ehrlich die freien Kerne nicht in dem von mir soeben angedeuteten Sinne auslegte, lässt sich wohl leicht daraus erklären, dass bei klinischen Blutuntersuchungen die Ausbeute an kernhaltigen Zellen und freien Kernen doch nur eine relativ geringe ist, mehrere recht typische Uebergangsstufen sich in einem Präparate nur selten darbieten, und, wenn man wie gewöhnlich meist nur auf die Kerne achtet, die gewöhnlich verschwindend geringen Aenderungen des Zellplasma, weil wenig auffällig, leicht übersehen werden. Dass Ehrlich die Protoplasma degeneration nicht unbekannt war, ergibt sich daraus, dass er sie an Erythrocyten beschreibt, wo er sie natürlich häufiger, stärker und typischer zu Gesicht bekommen konnte¹⁾.

Der Prozess des Kernschwundes war, wie oben erwähnt, Ehrlich ebenso wie Schmidt bekannt²⁾; Schmidt konnte in Schnittpräparaten freilich, wie er angiebt, keine beweisenden Bilder für ihn auffinden, Ehrlich indess nimmt ihn ausdrücklich für seine Giganto-

von dieser Zelle im Sinne des vorbeigezogenen Deckglases entfernt, ein vorher entfernt gewesener Kern ihr genähert werden, da die Zelle infolge ihrer grösseren Fläche und ihres leichteren Antrocknens mehr und eher am Glase haftet, als der kleine bewegliche Kern.

1) Farbenanalyt. Unters. pag. 96—98, pag. 119.

2) Anm. Engel hat von demselben, ob absichtlich oder unabsichtlich, bei seiner Einteilung der Erythroblasten unbegreiflicher Weise keine Notiz genommen.

blasten in Anspruch, im Gegensatz zur Kernausstossung der Normoblasten. Dies erklärt sich daraus, dass man bei Untersuchungen über die erste Entstehung des Blutes überhaupt, in ganz jungen Embryonen fast ausschliesslich Gigantoblasten antrifft, welche, meist selbst hellgefärbt, einen grossen strukturierten hellgefärbten Kern besitzen, in Präparaten aus späteren embryonalen Epochen jedoch in überwiegender Mehrzahl dunkel gefärbte Normoblasten mit kleinem, strukturlosem, dunkel gefärbten Kern, so dass Engel den Parallelismus zwischen Kern und Protoplasmafärbung ausdrücklich hervorhebt. An den hellgefärbten Kernen nun dieser Gigantoblasten ist Kernschwund leicht und häufig zu konstatieren, dagegen verleiten die vielen dunklen strukturlosen Kerne der Normoblasten leicht zum Vergleich mit den ebenso gebauten freien Kernen. Bei näherer Betrachtung lässt sich aber irgend eine natürliche scharfe, auf morphologischen Verhältnissen beruhende Trennung zwischen Giganto- und Normoblasten nicht durchführen. Man findet nämlich zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt embryonalen Lebens gleichzeitig im Präparat Gigantoblasten und Normoblasten, sowohl der gewöhnlichen, oben beschriebenen Art, als auch dunkle, grosse Zellen mit dunklem, kleinem, strukturlosen Kern neben helleren kleinen Zellen mit hellem, grossen, strukturiertem Kern; schliesslich hin und wieder auch wohl mal dunkle grössere Zellen mit hellem, strukturiertem Kern, sowie helle grössere Zellen mit dunklem, strukturlosem Kern, und entsprechender Weise auch helle kleinere Zellen mit dunklem strukturlosen, sowie dunkle kleinere Zellen mit hellerem, strukturiertem Kern. Demgemäss kann man auch, wie wir später des Näheren ausführen werden, an kleinen Zellen Kernschwund konstatieren.

Schon den älteren Forschern, die noch nicht an gefärbten Präparaten untersuchten, waren gewisse Differenzen der Grösse des Hb-Gehaltes und der Zellkerne aufgefallen. Nachdem bereits E. H. Weber¹⁾ die mittlere Grösse der Erythroblasten auf 0,0042''' angegeben hatte, findet auch Kölliker in seiner oben zitierten Arbeit²⁾ am 3monatlichen menschlichen Embryo, dass die kernhaltigen Blutkörperchen, welche im Blut der Leberäste der Vena portae ca. $\frac{1}{4}$, im übrigen Körperblut $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{8}$ der farbigen Körperchen überhaupt betragen, meist 0,004''' messen. Im Leberblut fänden sich etwas spärlicher grössere, bis auf 0,006''' und in ziemlicher Menge kleinere, bis auf 0,003''' und darunter. Dasselbe bestätigt Fahrner am Schafembryo.

Neumann³⁾ unterscheidet erstens kleinere runde Zellen von

1) Zeitschr. f. rat. Med. IV. 1845.

2) Zeitschr. f. rat. Med. 1846.

3) Arch. d. Heilk. X.

0,004—0,005 mm Durchmesser, welche fast vollständig von einem runden, granulierten, scharf konturierten Kern ausgefüllt werden, so dass dieser nur von einem sehr schmalen, entweder ringförmig geschlossenen oder offenen, halbmondförmigen, gelben homogenen Saum eingefasst wird; zweitens grössere runde Zellen von 0,008—0,009 mm Durchmesser, an welchen man ebenfalls einen peripherischen vollständigen oder unvollständigen homogenen gelben Saum wahrnimmt. In seiner Arbeit über den 8—9monatlichen menschlichen Embryo¹⁾ berichtet er über Grössenverhältnisse von 0,005—0,016 mm.

Gleichzeitig mit der verschiedenen Grösse der Erythroblasten war ein verschiedener Sättigungsgrad von Hb zu konstatiren. Schon Kölliker²⁾ fand beim dreimonatlichen menschlichen Embryo alle Nüancen von Blassgelb zu Rötlichgelb. Auch im Knochenmark fand Neumann, was die gelbe Färbung der Erythroblasten anbetrifft, ihre Intensität verschieden; bald ist sie nur wenig ausgebildet, und tritt nur unzweifelhaft hervor durch einen Vergleich mit benachbarten, farblosen Lymphkörperchen, bald erreicht sie an Sättigung fast die Farbe der roten Blutkörperchen. Proportional der Färbung ist ihr Lichtbrechungsvermögen. Je blässer sie sind, desto matter ist ihre Substanz und desto zarter ihre Umrisse, während bei gesättigter Färbung auch ein etwas stärkerer Glanz und härtere Konturen sich einstellen. Die Zellen, in denen der Kern auf ein paar Körnchen reduziert war, unterscheiden sich von den roten Blutkörperchen ausserdem durch eine etwas blässere Färbung und einen grösseren Umfang. Auch bei menschlichen Embryonen konnte Neumann Kölliker's Angaben über verschiedene Färbungsintensität bestätigen. Bizozzero und Salvioli³⁾ fanden bei Tieren, die starke Blutverluste erlitten hatten, sehr zahlreich im Milzvenenblut jene unregelmässigen Blutkörperchen vor, die im Vergleich zu den normalen, grösser und blässer erscheinen und wohl als neu gebildete Blutkörperchen anzusehen sind.

Diese grossen kernhaltigen roten Blutkörperchen, deren Durchmesser nach Neumann die Grösse von 16 μ , nach Hayem⁴⁾ und Engel 20—24 μ erreicht, haben übrigens schon Weber⁵⁾ und R. Wagner⁶⁾ bei Säugetierembryonen gesehen. Während Erb und Rindfleisch diese grossen, kernhaltigen roten Blutkörperchen für

1) Arch. d. Heilk. XV.

2) Zeitschr. f. rat. Medizin IV, 1846.

3) Moleschott's Unters. XII, 1881

4) Arch. de physiol. norm. et path. XV, 1883.

5) l. c.

6) Beiträge zur vergleichenden Physiologie des Blutes II.

identisch halten mit denen, welche zuerst Neumann (und Cohnheim?) im Knochenmark, Bizzozero in Knochenmark und Milz sahen, unterscheiden Hayem¹⁾, H. F. Müller²⁾ und Howell³⁾ die grossen, kernhaltigen roten Blutkörper aus der ersten Embryonalzeit streng von den kernhaltigen roten Blutkörperchen beim Erwachsenen aus dem Knochenmark; Müller stellt diesen letzteren sowohl Hayem's globules nucléés géants als auch Howell's ancestral corpuscles als endlich Ehrlich's Gigantoblasten gegenüber, von denen Engel wieder seine Metrocyten trennt, deren Kern bis 10 μ gross wird.

Ehrlich (Farbenanalyt. Unters. S. 96) sagt, dass die Art der Blutbildung durch den Kern resorbierende Megaloblasten ein im fötalen Leben häufiger Prozess ist. Nach seiner Lehre sind unter pathologischen Verhältnissen die Normoblasten als für sekundäre, die Gigantoblasten als für essentielle Anämie ein charakteristischer Blutbefund, daher die kompensatorischen Verhältnisse bei perniziöser Anämie einen Rückschlag in fötale Zustände bedeuten, indem bei Mangel an reifen Blutscheiben Zellen jüngster Art die Funktion übernehmen müssen und daher auch in die Zirkulation gerathen.

Während nach Ehrlich die Gigantoblasten die jüngsten Blutkörperchen des Embryo sind, denen erst später die Normoblasten folgen, stimmen Neumann und Rindfleisch darin überein, indem sie nicht den embryogenetischen, sondern cytogenetischen Standpunkt einnehmen, dass die jüngsten Blutkörperchen lymphoiden Rundzellen entsprechende „freie Kerne“ wären, die erst allmählich durch Zunahme des Cytoplasma und Verkleinerung des Kernes zu reifen Zellen heranwachsen. Die Folge dieser Anschauung ist, dass nach Rindfleisch die Gigantoblasten ganz alte Formen sind aus gewöhnlichen Normoblasten, entsprechend der Genese anderer Riesenzellen, dadurch zu so riesigen Gebilden herangewachsen, dass ihre Teilung in Tochterzellen resp. die Umwandlung zu Erythrocyten unterblieben war. Was seine Gigantoblasten anbetrifft, so schliesst sich Engel an Rindfleisch an, seine Metrocyten dürften eher Ehrlich's Gigantoblasten entsprechen.

Nach Rindfleisch's Theorie besteht das Wesen der perniziösen Anämie z. T. in einer Hemmung der Knochenmarkserythroblasten. Es übernehmen für die ausfallenden Erythrocyten die Gigantoblasten deren Funktion, um durch die Grösse ihres Hb-haltigen Cytoplasma in etwas wenigstens das möglichst zu ersetzen, was durch den Verlust so vieler kleineren Zellen an respiratorischer Gesamtoberfläche verloren gegangen ist.

Wir haben gesehen, das man, je nach der Auffassung, die früh im Embryo gebildeten Blutkörperchen als junge oder, im Vergleich mit später gebildeten, als ältere bezeichnen kann. Es dürfte sich,

1) Siehe S. 41 Ind. 5.

2) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1893.

3) Journal of Morphology IV, 1890.

um wenigstens hierin eindeutig zu sein, deshalb vielleicht empfehlen, sich der Bezeichnung „Proterogen“ und „Hysterogen“ oder „Archäoplastisch“ und „Neoplastisch“ zu bedienen. Demnach wären die Gigantoblasten Ehrlich's proterogene Zellen. Ferner kann aber auch eine sich entwickelnde Zelle jung genannt werden gegenüber einer gealterten, gereiften: hierfür wollen wir die Bezeichnung „juvenil“ und „senil“ anwenden. Demnach wären die Gigantoblasten Rindfleisch's senile Zellen.

Je nach dem embryogenetischen oder cytogenetischen Standpunkt kann man zu verschiedenen Anschauungen über das Verhältnis von Alter und Grösse gelangen. Zieht man in Betracht, dass die post-embryonalen Blutkörperchen kleiner sind als die embryonalen Normocyten, ferner die Normoblasten kleiner als die proterogenetischen Gigantoblasten, so folgt daraus, dass die Grösse mit dem Alter der Zellart (Bischoff vermutete durch steigende Konzentration des Blutserums) abnimmt. Folgt man aber der Anschauung von Rindfleisch und Neumann, dass die junge Zelle zur älteren heranwächst, bis sie sich wieder durch Teilung in kleinere Tochterzellen verjüngt, so nimmt die Grösse der Zelle mit dem Alter zu. Es sind demnach proterogenetische Zellen grösser als hysterogenetische, juvenile kleiner als senile. Hieraus folgt, wie man bei dem allmählichen Ineinanderüberfliessen aller natürlichen Verhältnisse leicht einsehen kann, dass die absolute Zellgrösse kein Massstab für die Diagnose des Alters einer Zelle, weder des embryogenetischen noch des cytogenetischen, sein kann. Es müssten nämlich dann juvenile „Archäoblasten“ die gleiche mittlere Grösse haben wie senile „Neoblasten“. Da nun die übliche, einmal eingeführte Nomenklatur von den Grössenverhältnissen entnommen ist, so ist sie erstens unzureichend, bestimmte einzelne Zellen genau zu benennen, da man höchstens durch Fixierung irgend einer künstlichen Grenze willkürlich bestimmen kann, wo die Normoblasten aufhören, die Gigantoblasten anfangen sollen. (Durch Einführung der Bezeichnung der Megaloblasten für mittlere Grössen wird das Prinzip der Einteilung auch nicht natürlicher gestaltet, im Gegenteil die Schwierigkeit der Abgrenzung nur nach zwei Seiten hin vermehrt. Trotzdem dürfte es sich empfehlen, die Bezeichnung Megaloblasten auf die grosse Mehrzahl der mittleren Grössengrade anzuwenden, die beiden anderen Bezeichnungen hingegen für die extremen Masse normaler Blutzellen zu reservieren.) Es involviert aber diese Nomenklatur auch gewisse Vorstellungen über das Alter, wie aus dem Obigen ersichtlich ist. Abgesehen davon, dass auch hier eine prägnante Aussage nicht möglich wäre, könnte man auch, je nach einem der vorhin erörterten Gesichtspunkte mit der betreffenden Grössen-

bezeichnung entgegengesetzte Begriffe verbinden. Es erweckt z. B. der blosse Ausdruck „Megaloblast“ sowohl die Vorstellung von juvenilen Proteroblasten als auch von senilen Hysteroblasten.

Es scheint also, wie man aus den vielfach sich widersprechenden Angaben der Autoren entnehmen kann, und wie aus der soeben angestellten Betrachtung hervorging, zwischen Grösse und Alter der Zellen keine einfache und direkte Beziehung zu bestehen. Man wird daher gut thun, so lange über die Entwicklung der Erythroblasten noch keine eingehenderen Untersuchungen angestellt sind, gewisse, mit dem Grössennamen gewohnheitsmässig verbundene Vorstellungen wenigstens über das cytogenetische Alter der gemeinten Zellen aufzugeben. Was das hämatogenetische Alter der Zellart betrifft, so scheint es ja allerdings festzustehen, dass in früheren Entwicklungsstadien des fötalen Lebens relativ grössere Zellen gebildet werden als in späteren. Dass die Grösse der einzelnen Zelle mit ihrem Alter nicht parallel laufen kann, leuchtet auch ein; denn während ja die Zelle wächst, verliert sie doch, das geht aus allen Beobachtungen hervor, gleichzeitig ihr eigentliches Protoplasma im engeren Sinne des Wortes. Mit der Reife wird sie flacher, verdichtet sich mehr und mehr, bis schliesslich nur noch Diskoplasma — das elastische Stroma, „Mitom“ der zukünftigen Blutscheibe — zurückbleibt. Auch durch das Kleinerwerden und den Verlust des Kernes wird der Vorgang der Grössenänderung kompliziert.

Ein zweiter Faktor, der die älteren Forscher in Beziehung zur Grösse zu setzen gesucht haben, ist der Hb-Gehalt. Wie der Erythroblast grösser ist als der aus ihm hervorgehende Erythrocyt, so ist er auch heller gefärbt. Da das Diskoplasma Erzeuger und Träger des spezifisch funktionierenden „Chylem“, nämlich des Hämoglobins ist, mit der Verarmung an Protoplasma und der relativen Zunahme des Diskoplasma aber eine Verkleinerung der Zelle Hand in Hand geht, so ist die Beziehung zwischen Grösse und Hb-Gehalt ohne weiteres verständlich. Hiermit stimmen auch verschiedene Angaben, dass die grossen Erythroblasten heller und von zarteren Umrissen als die kleineren seien. Leider verbietet sich die Verallgemeinerung des Satzes, dass, je kleiner die Zelle, desto heller ihr Protoplasma sei, durch entgegenstehende Angaben, z. B. Neumann's, über die ganz kleinen, nur von einem schmalen und kaum gefärbten Protoplasmasaum umgebenen „freien Kerne“. Demnach scheint ebenso wenig, wie zwischen Grösse und Alter, auch zwischen Grösse und Hb-Gehalt eine einfache Beziehung zu bestehen: eher gehen Alter und Hb-Gehalt mit einander parallel. Je unentwickelter und protoplasmatischer eine Zelle, desto blasser und weicher konturiert ist sie. Allerdings ist

der Hb-Gehalt kein Reagenz zur präzisen Unterscheidung des cyto-genetischen vom hämatogenetischen Erythroblastenalters; juvenile und proteroplastische Zellen sind allemal heller als die entsprechenden senilen und hysteroblastischen. Mit andern Worten: Es ist ein bestimmter Hb.-Gehalt kein Mass für eine bestimmte Altersstufe; man kann von einer Zelle immer nur aussagen, dass sie relativ älter oder jünger als eine andere sei. Da alle möglichen Uebergangsstufen der Färbung vorhanden sind, werden gewisse senile Proteroblasten ungefähr dieselbe Färbung haben wie gewisse juvenile Hysteroblasten.

Als weitaus noch das beste Kennzeichen für das cyto-genetische Alter der Blutzellen haben sich gewisse morphologische Eigentümlichkeiten des Kernes erwiesen, in erster Beziehung seine Grösse und zwar nicht sowohl die absolute, als im Gegenteil die relative im Verhältnis zum umgebenden Cytoplasma. Je grösser dieselbe, desto juveniler die Zelle. Mit der Grösse des Kernes gehen einher gewisse Eigentümlichkeiten des inneren Baues und der Färbbarkeit. Je grösser der Kern, desto granulierter und deutlicher strukturiert ist er und desto schwächer nimmt er Farbstoff auf; je kleiner der Kern, desto homogener ist er und undeutlicher von Struktur, und desto begieriger zieht er Farbmittel an sich. Je grösser also im Verhältnis zum Plasma-saum, je zarter gefärbt er ist und je gegliederter und distinkter sein Gerüst erscheint, desto juveniler ist die Zelle und umgekehrt.

Demnach haben wir nunmehr endlich in der gleichzeitigen Berücksichtigung der tinktoriellen-morphologischen Verhältnisse des Kernes und der tinktoriellen Eigenschaft des Cytoplasma ein Mittel, das verschiedene Alter verschiedener Zellgrössen zu bestimmen.

Wie ich gefunden zu haben glaube, giebt auch der Hb-Gehalt kein zuverlässiges Mittel zur Bestimmung des Alters, insofern als er nicht Hand in Hand geht mit den hierfür viel geeigneteren Kernverhältnissen. Ich würde demnach vorschlagen, zur Grössenbenennung einer Blutzelle stets noch einen Zusatz, Farbe und Alter betreffend, beizufügen, z. B.: heller alter Megaloblast u. s. w.

Zu den Quellen, aus denen ich Stoff zu den vorliegenden Ueberlegungen entnehmen konnte, gehören, abgesehen von verschiedenen schon früher erwähnten Autoren, besonders Ch. S. Minot¹⁾ und wiederum der schon vielfach zitierte M. B. Schmidt²⁾.

Minot setzt die relativen Grössenverhältnisse von Kern und Protoplasma in Beziehung zum Alter. Nach ihm sind die jüngsten Zellformen die sogenannten freien Kerne, Zellen also, welche fast ganz vom Kern ausgefüllt werden. Diese entwickeln sich nun so weiter, dass gleichzeitig mit einer Vermehrung des Cytoplasma eine

1) Anat. Anzeiger 1890.

2) Ziegler's Beitr. XI.

fortschreitende Verkleinerung des Kernes erfolgt. Der Kern ist zuerst granuliert und seine Nucleoli treten deutlich hervor. Indem er sich verkleinert, verändert er seine Beschaffenheit und in seiner letzten Form erscheint er rundlich und nach Behandlung mit den gewöhnlichen Kerntinktionen dunkel und fast gleichmässig gefärbt. Es bestehen also nach Minot drei Stadien:

1. junge Zellen mit wenig Protoplasma und grossem Kern,
2. ältere Zellen mit mehr Protoplasma und granuliertem Kern,
3. modifizierte Zellen mit vielem Protoplasma und verkleinertem, sich dunkel färbendem Kern.

Diese ontogenetische Reihe soll einer phylogenetischen entsprechen: Die erste Art kommt zwar bei jetzt noch lebenden und extrauterinen Wirbeltieren nicht zur Beobachtung; die zweite Art aber würde entsprechen dem Blut der Ichthyopsiden; die dritte Art dem der Sauropsiden.

Dass nach ihm die kernlosen Blutscheiben der Säugetiere eine ganz neue Bildung seien, ohne phylogenetisches Beispiel, ist oben Seite 9 bereits erörtert worden.

Ob Minot mit seiner Entwicklungsreihe eine cytogenetische des Zellindividuums oder eine haematogenetische der Zellspecies verstanden wissen will, geht aus seinen Angaben nicht hervor. Es finden sich zwar in den frühesten Entwicklungsstadien des Embryo fast ausschliesslich Zellen mit grossen strukturierten u. s. w. Kernen und in den späteren Stadien in überwiegender Mehrzahl solche mit kleinen strukturlosen u. s. w. Kernen; trotzdem habe ich wenigstens aus meinen Präparaten nicht den Eindruck gewinnen können, als ob die späteren Zellen bloss eine Alterserscheinung der früheren aufwiesen und im übrigen mit ihnen identisch wären. Dass die Zellen der früheren Stadien, wie Ehrlich angiebt, grösser seien als die der späteren Stadien, würde noch nicht ausschliessen, dass die späteren (Normoblasten) direkt aus den früheren (Gigantoblasten) hervorgehen durch Verlust des eigentlichen Protoplasma (oder, wie Engel will, durch Kernauswanderung) und gleichzeitige Verkleinerung des Kernes.¹⁾ Wohl aber dürfte dafür sprechen, dass sich bei genauerer Betrachtung

1) Nach Engel gehen die Normoblasten aus Metrocyten zweiter Generation hervor, welche einen kleineren Kern als die der ersten haben sollten; dieser kleinere Kern soll nebst einem Cytoplasmahof auswandern und nunmehr einen jungen Normoblasten repräsentieren. Nach unseren Anschauungen sind die Gigantoblasten mit ganz grossem Kern sehr junge Zellen, also z. B. auch eben aus dem Teilungsprocess hervorgegangene; mit zunehmendem Alter wird der Kern kleiner, bis er schliesslich zu einem homogenen, strukturlosen Klumpen zusammengeballt ist. (Solche Zellen mit senilem Kern sind Engel's Gigantoblasten.) Wenn man schon einen direkten Uebergang von Gigantoblasten zu jungen Normoblasten annehmen will, so eignen sich allerdings hierzu am besten die Zellen mit schon etwas kleinerem Kern. Solche sind aber auf jeden Fall immer als ältere Zellen

unter den grossen Zellen früherer Stadien solche finden mit kleinen homogenen, wie Pfitzner sagt, senil-atrophischen Kernen¹⁾, und unter den kleineren Zellen späterer Stadien auch solche mit grossem granulierten Kern. Eine unabhängige ungleichzeitige Seneszenz von Kernen und Protoplasma wäre auch denkbar, so dass bei einzelnen Exemplaren der eine Zellbestandteil erst nach dem anderen sich umgestalte. Indessen wird eine solche Annahme unnötig gemacht, durch die Thatsache der Umwandlung der Gigantoblasten zu Gigantocyten. Dass diese Umwandlung die normale physiologische Bestimmung ist, dürfte wohl nicht anzuzweifeln sein; es könnten indess ja wohl einige wenige Zellen an dieser Umwandlung gehindert werden und nach Alterung des Kernes und Verdichtung des Cytoplasma zu solchen Zellen werden, wie sie in späteren Stadien embryologischen Alters sich zeigen, dann aber müssten doch diese Zellen in dem gedachten Entwicklungsstadium die Minderzahl bilden, während sie doch *re vera* gerade die Norm repräsentiren. Die Umwandlung in Gigantocyten als Ausnahme zu betrachten, dürfte gegen alle Beobachtungen sprechen: Die Schwierigkeit wird gehoben, wenn man mit Ehrlich annimmt, dass die kleineren Zellen späterer Stadien, die Normoblasten, nicht aus den Gigantoblasten hervorgehen, sondern als hysteroplastische Gebilde eine eigene autochochthone Entstehung haben. Dann kann man sehr wohl auf Grund der von Minot angegebenen Kernverhältnisse bei jeder Grössenart juvenile und senile Formen unterscheiden. Demnach ist die Entwicklungsreihe Minot's als eine cytogenetische anzusehen. Mit Hülfe dieser ist es nun ziemlich genau möglich, das Alter einer betreffenden Zelle zu bestimmen, leider aber besteht die Schwierigkeit hinsichtlich der Grösse weiter fort. Man kann Zellen von mittlerer Grösse als junge und alte Megaloblasten bezeichnen, ohne dabei aussagen zu können, ob es sich um etwas grössere Formen von Normoblasten oder kleinere von Gigantoblasten handelt.

Dass in früheren Stadien überwiegend junge Gigantoblasten angetroffen werden, welche meist als solche schon sich in Gigantocyten

anzusehen und können somit ebenso gut einer ersten wie einer zweiten Generation angehören. Man müsste dann annehmen, dass aus älteren Gigantoblasten, welche sich aus irgend einem Grunde nicht mehr teilen, deren „Anaphase“ beendet ist, die ganz jungen Normoblasten hervorgehen, welche, ohne sich zu theilen, zu den gewöhnlichen Normoblasten mit senilen Kernen werden. Dann müssten die ganz alten Gigantoblasten mit den senil-atrophischen Kernen solche sein, die weder zu Gigantocyten noch zu Normoblasten geworden sind, wie dies auch Engel annimmt; oder es wäre denkbar, dass sie direkt durch Protoplasmaverlust zu den gewöhnlichen alten Normoblasten werden. Aber alle diese Annahmen sind wegen ihrer Consequenzen unwahrscheinlich.

1) Nach Engel die Megaloblasten im Gegensatz zu den Metrocyten.

umwandeln, erklärt sich durch die zu jener Zeit ganz besonders rege Neubildung und Regeneration (in diesen früheren Stadien findet man Karyokinese überaus häufig, in den späteren so gut wie gar nicht): später, wenn die Produktion schon etwas weniger üppig ist, erreichen die Normoblasten fast alle erst ein gewisses Alter, bevor sie in Normocyten übergehen. Der Zweck der früheren und Grund der späteren Metaphase lässt sich auch verstehen, wenn man bedenkt, dass die grossen protoplasmatischen und meist Hb-armen Zellen infolge der durch den Verlust des Kernes vergrösserten respiratorischen Oberfläche zur Verrichtung ihrer Funktion geeigneter werden, während die kleinen an und für sich diskoplasma- und Hb-reicheren Formen auch selbst länger gekernt sehr wohl funktionieren können, zumal mit ihrem zunehmenden Alter der Kern mehr und mehr schrumpft.

Was nun die freien Kern anbetrifft, so kann man jetzt mindestens zwei Arten unterscheiden, sehr grosse als ganz junge Gigantoblasten und kleinere als junge Normoblasten. Erstere hat noch kein Autor als ausgestossen betrachtet, da es an noch grösseren Zellen mangelt, aus denen sie stammen könnten; die jungen Normoblasten betrachtet Engel als aus seinen Metrocyten ausgestossen. Diese Art könnte allenfalls wie aus dem oben mitgetheilten Zitat ersichtlich, auch Neumann gemeint haben; bei näherer Betrachtung wird es aber wahrscheinlich, dass er eine dritte Art von freien Kernen im Auge gehabt und sie wegen der Aehnlichkeit der Kerne mit der Neubildung der Normoblasten in Beziehung gesetzt hat. Es ist dies dieselbe Art, die auch Ehrlich und Schmidt aus demselben Grunde als aus Normoblasten ausgestossen betrachten, eine Deutung, die im Vergleich zu der Neumann's jedenfalls plausibler erscheint, da die meisten Normoblastenkerne senile Gebilde sind, die sich nicht mehr entwickeln können.

Ehrlich hat von dem äusserst seltenen Vorkommen von Mikroblasten berichtet. Ich nehme an, dass darunter äusserst kleine, im übrigen aber wie Gigantoblasten und Normoblasten normal gebaute Zellen verstanden werden sollen: die letztgenannten freien Kerne haben nun jedenfalls keinen Anspruch auf diesen Namen, sind sie doch degenerirte Gebilde, eine Form cytogener „Kataphase“, und daher nicht in Parallele zu setzen mit den embryogenetischen Formen der Normo- und Gigantoblasten. (Dass die unter pathologischen Verhältnissen auftretenden Mikrocyten nicht durch Metaphase aus etwaigen Mikroblasten sich entwickeln, sondern eine eigene Art der Entwicklung haben, ist früher bereits einmal erörtert worden.)

Ich lasse nunmehr noch folgen, was Schmidt als Ergebniss der Beziehungen zwischen Grösse, Hb-Gehalt und Kernverhältnissen gefunden hat. In seiner bereits öfters angeführten Arbeit heisst es pag. 205:

„Die Hb-haltigen Elemente variieren bezüglich der Grösse innerhalb weiter Grenzen und stehen hierdurch im Gegensatz zu den kernlosen Blutkörperchen. Das Gros der letzteren hält ungefähr den Umfang der rothen Blutkörperchen Erwachsener ein, die grösseren und kleineren Formen treten dagegen sehr an Menge zurück. Unter den kernhaltigen sind viele, deren Kern allein den Umfang des Mittelmaasses der kernlosen Scheiben erreicht und ausserdem von einem breiten Protoplasmasaum umgeben ist; andere stehen in ihrem Gesamtumfang hinter dem einer Blutscheibe zurück. **Der Hb-Gehalt scheint unabhängig von dem Umfang der Zelle und des Protoplasmasaumes zu sein.** Er tritt bald hervor in derselben gesättigten Farbe, welche den kernlosen Scheiben eigen ist, bald als ein eben erkennbarer Stich des Protoplasma ins Gelbliche, und zwischen beiden Extremen kommen alle denkbaren Abstufungen vor. Die am wenigsten mit Protoplasma beladenen Zellen können eine leichte Körnung des Protoplasma besitzen, welche jedoch bei stärker gefärbten nicht mehr deutlich zu Tage tritt. Wenn schon bei derartigen Präparaten, welche immer erst stundenlang nach dem Tode untersucht werden konnten, ein zuverlässiger Einblick in die Kernbeschaffenheit ausgeschlossen ist, so fallen doch gewisse Verschiedenheiten auf, welche die Aufstellung wenigstens zweier Typen erlauben. Die Kerne stimmen in sehr vielen gefärbten Zellen mit denen der farblosen überein, und zwar trifft dies im allgemeinen zu für die mittleren und die dieselben übertreffenden Grössenformen der Kerne. Eine andere Beschaffenheit, allerdings durch eine Kette von Uebergängen mit jener verknüpft, kommt daneben vor und ist im allgemeinen an die kleinen Kerne gebunden. Die Substanz erscheint hier dunkler und homogener und nur wenig undeutliche Körnchen und Fäden treten darin hervor, und bei der Behandlung mit Hämatoxylin kommt eine ziemlich gleichmässige und intensive Färbung ohne ausgesprochene Kernstruktur zu stande. Diese kleinen homogenen Kerne gehören den Hb-reichsten Zellen an, und bei der Betrachtung der Uebergangsformen zwischen ihnen und den grösseren, lichterem und deutlich strukturierten Kernen scheint eine gewisse Gesetzmässigkeit hervorzutreten, derart, dass, **je höher der Hb-Gehalt einer Zelle, desto kleiner der Kern und desto enger und plumper sein Chromatingerüst ist.**“

S. 210: „... Diese Aehnlichkeit trifft für Zellen mit sehr wechselnder Intensität der Gelbfärbung zu, selten jedoch für die, deren Hb-Gehalt dem der ausgebildeten kernlosen Blutscheiben gleichkommt. Wo dieser Grad der Färbung besteht, ist in der Regel der Kern kleiner, im ganzen glänzender und so weit homogener, dass Fäden und Körnchen nur mühsam darin aufzufinden sind, und dem-

entsprechend färbt Hämatoxylin ihn intensiv und ziemlich gleichmässig blau.

S. 217: „Je älter die Zellen werden, was an der Zunahme der Hb-Färbung sich erkennen lässt, desto mehr verändert sich der Kern; er wird unter Einhaltung seiner runden Form kleiner und homogener, die gerüstförmige Anordnung des Chromatins schwindet immer mehr und Färbemittel tingieren ihn ziemlich gleichmässig und intensiv, und nur schwer gelingt es, in ihm noch das dicht und plump gewordene Chromatinnetz zu erkennen. Diese Vorgänge fügen sich in das Bild ein, welches Pfitzner für die senile Atrophie des Kerns unterworfen hat.“

S. 224: „Ebenso wie in der Leber finden sich in der Milz Zellen mit Hb-haltigem Protoplasma, welche letztere bezüglich ihrer Kerne dieselben Veränderungen zwischen grösseren, mit loserem Chromatingerüst und den kleineren, mehr oder weniger homogenen aufweisen.“

Zum Schluss müssen wir noch einen unseren Gegenstand berührende Frage in die Erörterung ziehen, ob nämlich alle Zellen eine Metaphase zu kernlosen Scheiben durchmachen. Rindfleisch z. B. nimmt an, dass die Gigantoblasten ein Beweis dafür seien, dass nicht alle Zellen ihren Kern verlieren; das Auftreten dieser Gebilde erklärt er damit, dass Zellen gewöhnlicher Grösse, verhindert, sich in Blutscheiben umzuwandeln, zu so riesigen Gebilden herangewachsen seien. Rindfleisch spricht sich über den Kernbau dieser Gigantoblasten nicht näher aus, wahrscheinlich aber werden es senile gewesen sein. sollen sie doch aus Normoblasten entstanden sein, die ja meistens gealterte Kerne aufweisen. Diese ganze Anschauung stimmt aber durchaus nicht damit überein, dass sich in jüngeren Stadien embryonalen Lebens fast nur grosse Zellen finden mit grossem Kern und daneben aus ihnen hervorgegangene kernlose Blutscheiben der entsprechenden Grösse. Es können daher die Gigantoblasten früherer Stadien nicht aus den Normoblasten der späteren Stadien entstanden sein, zumal die meisten Gigantoblasten jüngere, die Normoblasten ältere Zellen sind. Weniger widerspruchsvoll wird Rindfleisch's Angabe, wenn man sie so deutet, dass er unter Normoblasten nicht einen hämatogenetischen Begriff, die Blutart einer bestimmten embryonalen Epoche verstanden haben will, sondern nur die zu irgend einem beliebigen Zeitpunkt vorkommenden gewöhnlichen Grössen. Dann wären in späteren Stadien alte Megaloblasten an der Entkernung „gehemmte“ Normoblasten und in früheren Stadien Gigantoblasten „gehemmte“ Megaloblasten. Ob er nun aber alte oder junge Gigantoblasten im Auge gehabt haben mag, jedenfalls widerspricht das tatsächliche Vorkommen von Gigantocyten seiner Deutung.

Die aus Rindfleisch's Anschauung sich ergebenden, mit unseren heutigen Kenntnissen in Konflikt kommenden Konsequenzen beruhen darauf, dass Rindfleisch, dem damals unsere heutigen Kenntnisse über die feineren Kernverhältnisse noch nicht zur Seite standen, unzulässiger Weise in der Grösse eine cytogenetische Alterserscheinung erblickte. Auch Engel vertritt einen ähnlichen Standpunkt betreffs der Bedeutung der Gigantoblasten; doch scheint er in ihnen nicht ausgewachsene, an der Entkernung gehinderte Normoblasten, sondern gealterte, nicht entkernte Metrocyten zu sehen.

Auf Grund der heutigen Anschauungen über die aus morphologischen Kernveränderungen zu entnehmende physiologische Bedeutung unterscheiden wir einfach nur junge und alte Gigantoblasten; wenn nun auch zugegeben werden muss, dass die letztere Form seltener in die Erscheinung tritt als die erste, so haben unsere diesbezüglichen Untersuchungen, wie wir weiter unten entwickeln und näher begründen werden, ergeben, dass auch bei diesen alten Zellen eine Metaphase ebenso gut möglich ist und zur Beobachtung kommt wie bei den jüngeren gleicher Grösse. Die Entkernung war bei den jungen Zellen nicht lahm gelegt, sodass sie deswegen altern mussten, sondern nur verzögert, sodass sie inzwischen altern konnten, d. h. mit anderen Worten, die Senescenz der Gigantoblasten ist kein Ausdruck für gehemmte Umwandlung in Gigantocyten.

Auch Kölliker¹⁾ hat die Frage aufgeworfen und zu beantworten gesucht, ob alle kernhaltigen Körperchen durch Metaphase in kernlose übergehen, oder ob einige derselben ausser aller näheren Beziehung zu den kernlosen stehen. Seiner Ansicht nach lassen sich erstens alle elliptischen Blutkörperchen, wie er bei Schafembryonen beobachten konnte, auch wenn manche derselben keine Beziehung zur Vermehrung der Blutkörperchen „von sich aus“ haben sollten, als solche bezeichnen, die nicht in kernlose übergehen, da sie eine zu abweichende Gestalt besitzen und viel grösser sind als diese, die konstant 0,003 bis 0,004^{'''} messen. Zweifelhaft sei die Sache bei den 0,005 bis 0,006^{'''} grossen, runden, kernhaltigen Körperchen jüngerer Embryonen. Die doppel- und mehrkernigen möchten wohl als solche zu betrachten sein, die im Begriffe stehen, sich „von sich aus“ zu vermehren; die einkernigen dagegen könnten durch Verkleinerung in kernlose übergehen oder ebenfalls zur Vermehrung der Körperchen „von sich aus“ verwendet werden, oder endlich resorbiert werden, und in gar keiner Beziehung zu den späteren Körperchen stehen. Welche von diesen drei Möglichkeiten der Wirklichkeit ent-

1) Zeitschr. f. rat. Medizin, IV, 1846.

spräche, liess sich nicht mit Bestimmtheit ermitteln, doch will Kölliker entgegen Bischoff¹⁾, dem einzigen, der über die Entstehung von kernlosen Blutkörperchen von Säugetierembryonen sich ausgesprochen, es scheinen, dass die Annahme einer so bedeutenden Verkleinerung, auch wenn es sich ergeben sollte, dass die Plasma des Blutes, je älter die Embryonen werden, um so konzentrierter ist, wodurch den Körperchen durch Exosmose Stoffe entzogen werden könnten, sich wohl nicht verteidigen liesse, zumal, da die zugleich eintretende Abplattung der runden Körperchen die etwaige Verkleinerung wohl aufwiegen würde. Zwischen den beiden anderen Annahmen sei die Wahl nicht leicht, doch halte er es, da eingeschnürte Körperchen nur bei sehr jungen Embryonen, grosse runde Körperchen dagegen auch noch später in bedeutender Zahl sich finden, für wahrscheinlicher, dass ein bedeutender Teil derselben zu Grunde gehe. Was nämlich die kleinen, kernhaltigen Blutkörperchen betreffe, die bei allen Embryonen von Schafen, jedoch bei solchen vom mittlerem Alter am häufigsten und auch bei dem dreimonatlichen menschlichen Embryo sich fänden, so schiene es ihm ausgemacht, dass die meisten einkernigen unter denselben in kernlose übergehen; begreiflicher Weise war es aber nicht möglich, anzugeben, ob nicht auch einige derselben resorbiert wurden, bevor sie diese Umwandlung erlitten hatten; von den zweikernigen mochte wenigstens bei den jüngeren Embryonen, wo unter denselben auch eingeschnürte Zellen vorkommen, gewiss sein, dass sie der Vermehrung der Körperchen „von sich aus“ dienen, bei den älteren, wo dies nicht der Fall ist, könnten sie entweder zu Grunde gehen, oder, da hier die Grösse kein Hindernis ist, nach Resorption ihrer zwei Kerne zu kernlosen Körperchen werden. In Betreff der kernlosen Körperchen sei endlich noch der Abplattung zu gedenken, und der Zeit, die sie zu ihrer Ausbildung bedürfen. Die Abplattung bildet sich schon bei den kernhaltigen Körperchen aus und erreicht dann allmählich bei den kernlosen diejenige Ausbildung, die von den Körperchen Erwachsener bekannt ist. Ihre Ursache sei unbekannt, namentlich liess sich nicht ermitteln, ob sie davon abhängt, dass das Plasma des Blutes älterer Embryonen konzentrierter wird, oder ob sie in einer selbständigen Veränderung der Membran (?) begründet ist. Demgemäss fasst Kölliker seine Anschauung dahin zusammen (pag. 157), dass erstens die farbigen, kernhaltigen Blutkörperchen sich, je älter sie werden, immer mehr abplatten, selbst tiefe Exkavationen bekommen und dass endlich wahrscheinlich alle grösseren unter denselben, die nicht zur Vermehrung gedient haben,

1) Entwicklungsgesch. der Säugetiere, pag. 284.

sich auflösen, während die kleineren wohl grösstenteils in kernlose Körperchen übergehen. Zweitens sollen sich die kernlosen Blutkörperchen aus den kleinen, platten, farbigen, kernhaltigen Körperchen bilden, die entweder aus der Vermehrung grösserer hervorgegangen sind, oder in der Leber sich neu gebildet haben, indem dieselben ihren Kern verlieren und sich immer mehr abplatten¹⁾.

Ich werde nunmehr daran gehen, über den Gang und die Ergebnisse meiner eigenen Untersuchungen und Beobachtungen zu berichten. Um unsere Aufgabe genauer zu präzisieren, würde es sich also darum handeln, festzustellen, einmal, ob die Bildung der Erythrocyten durch Kernausstossung oder Kernschwund bedingt ist; ferner, inwieweit Grösse und Alter der Zellen von Einfluss auf die Entkernung sind, und welche Konsequenzen sich aus dem Ergebnis für die Entstehung der roten Blutkörperchen ziehen lassen. Vor allem wird es darauf ankommen, um fehlerhafte Deutungen zu vermeiden, sich möglichst einwandfreier Methoden zu bedienen und das Blut unter solchen Bedingungen zu beobachten, welche den physiologischen Verhältnissen am besten entsprechen. Letzteres kann auf dreierlei Weise erreicht werden: durch Untersuchung

1. frischer, durch keinerlei Zerzupfung, Druck oder Zusatzflüssigkeit in ihrer Form alterierter Zellen;

2. der mit ihrer Umgebung, dem Gewebe, im natürlichen Zusammenhang gelassenen Zellen, wie es durch Schnittpräparate ermöglicht wird;

3. fixierter, aber in ihrer inneren Struktur und äusseren Gestaltung möglichst konservierter Zellen.

Dabei wird es sich selbstverständlich empfehlen, von all' den Hilfsmitteln der modernen mikroskopischen Technik Gebrauch zu machen, welche durch die Möglichkeit elektiver Färbungen und Differenzierungen einen weit genaueren Einblick in die feinsten Einzelheiten ermöglichen, als die älteren, nur mit Polarisationsapparat und wenigen chemischen Reagenzien operierenden Methoden.

Frische, ungefärbte Präparate haben die Forscher der älteren Schule, Kölliker, Neumann und Rindfleisch, untersucht und auch hiermit doch schon recht wesentliche und beachtenswerte Ergebnisse zu Tage gefördert, die freilich, was die uns interessierende Frage anbetrifft, nicht miteinander übereinstimmen wollen.

An gefärbten, fixierten Präparaten haben Ehrlich die isolierten

1) Anm.: Also scheint Kölliker keine Macrocyten beobachtet zu haben.

Blutzellen, Schmidt dieselben in Schnittpräparaten untersucht, ohne indess die bestehenden Widersprüche beseitigen und so die ganze Frage zur endgültigen Entscheidung bringen zu können.

Es stehen nun dreierlei Untersuchungsobjekte der Beobachtung zur Verfügung:

1. Das Knochenmark extrauterin lebender Tiere, sowie die embryonalen anderen hämatopoetischen Organe, als Leber, Milz u. s. w.

2. Das Blut Erwachsener bei pathologischen Zuständen, verschiedenen Blutkrankheiten, wie Anämie, Leukämie u. s. w.

3. Das Blut von Embryonen.

Wie aus den oben mitgetheilten Bruchstücken ersichtlich, haben die älteren Autoren in gleicher Weise alle drei Untersuchungsobjekte in Angriff genommen; Ehrlich hat wohl hauptsächlich am zweiten, Schmidt am ersten untersucht. Ich wählte, ebenso wie Engel, das dritte Objekt, besonders weil man hier die fraglichen Zellen am allerreichlichsten und unvermischtesten mit anderen Zellen erhalten kann. Auch ich bediente mich dabei, wie Engel, der Embryonen weisser Mäuse, welche den Vorzug haben, dass man sie sich bequem und billig das ganze Jahr durch verschaffen kann, dass sie auch in höheren Stadien embryonaler Entwicklung ein hinreichend kleines, für die mikroskopische Technik geeignetes Objekt bleiben, dass sie, weil in kurzer Zeit ausgetragen, schnell die verschiedenen Stadien embryonaler Entwicklung durchlaufen, und schliesslich, dass die dankenswerthe Arbeit Sobotta's¹⁾ uns ein Mittel an die Hand gegeben hat, durch Feststellung des Zeitpunktes der Konzeption, die Dauer der Trächtigkeit überhaupt, sowie das Alter der Embryonen in jedem Zeitpunkt bestimmen zu lassen.

I. Untersuchung des frischen Blutes.

Wenn man mikroskopisch aus gewissen sich darbietenden Bildern auf einen Entwicklungsvorgang schliessen will, so muss man darauf halten, dass nicht nur Anfangs- oder Endpunkt der Entwicklung wahrgenommen wird, sondern möglichst der ganze Verlauf in allen seinen einzelnen Phasen zur Beobachtung kommt. Am besten wäre es freilich, wenn man den Prozess als solchen, wie er sich in unserem Falle an einer Blutzelle abspielt, verfolgen könnte. Erweist sich die etwaige lange Dauer, die der Verlauf des Vorganges zu seiner Beobachtung beansprucht, an und für sich schon störend, oder dadurch, dass durch die lange Ausdehnung der künstlichen Untersuchungsbedingungen das Mass der erlaubten und unvermeidbaren Fehler überschritten werden würde, so dass nun die grossen Fehler nicht mehr

1) Arch. f. mikrosk. Anatomie 1895.

vernachlässigt werden können, die Beobachtung also keinen Anspruch auf annähernd genauen, physiologische Verhältnisse widerspiegelnden Werth erheben darf: so müsste man entweder versuchen, durch zweckentsprechendere Gestaltung der Versuchsbedingungen die Fehler wieder auf das erlaubter Weise in Rechnung zu ziehende Mass zu redressieren, oder aber, so lange dies vorläufig noch nicht zugänglich, sich einer anderen Methode zu bedienen, bei der der zeitliche Ablauf des Prozesses, selbst unter nicht ganz natürlichen Verhältnissen, ohne Einfluss auf die dem Untersucher sich darbietenden Erscheinungen ist. Ich meine, anstatt den Prozess während seines Ablaufes unmittelbar zu beobachten, müsste man ihn aus möglichst viel einzelnen, gleichzeitig neben einander sich findenden Uebergangsbildern, wie sie an den verschiedenen Zellen sich zeigen, zu erschliessen suchen. Hierbei könnte nicht der Werth des Befundes, sondern nur die richtige Deutung in Frage gezogen werden, vorausgesetzt selbstverständlich, dass der Befund selbst genau und objektiv aufgenommen ist. Wenn es sich um einen nur beschränkte Zeitdauer zu seiner Vollendung beanspruchenden Prozess handelte, so würde es, falls man sich der zuletzt erwähnten Methode wissenschaftlicher Erkenntnis bedienen wollte, gleichgültig sein, in welchem Augenblick man ein zu untersuchendes Präparat verfertigte, da bei der Stetigkeit alles Werdens und Vergehens man nicht zu befürchten braucht, dass in einem bestimmten Augenblick sich alle Zellen in derselben Phase der Entwicklung befinden würden. Wenn es sich aber, wie in unserem Falle, um einen Prozess handelt, der nicht nur längere Zeit zu seiner Vollendung gebraucht, sondern auch zu verschiedenen Zeiten mit verschiedener Intensität und Geschwindigkeit sich abspielt, so wird es selbstverständlich und geboten sein, zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung Untersuchungen anzustellen. Man wird dann in früheren Stadien mehr von dem Beginn des Prozesses zu sehen bekommen, während gegen Ende der Entwicklung solche „Anfangsbilder“ zu der verschwindenden Ausnahmen gehören und äusserst schwer aufzufinden sind. Durch Kombination der zu verschiedenen Zeiten sich darbietenden Bilder kann man dann den Verlauf des ganzen Prozesses übersehen. Als wir auf diese Weise verfahren und zu verschiedenen Zeiten verschiedene Blutproben der Untersuchung unterzogen, fand wir einen Zeitpunkt, bei dem sich die einzelnen, sonst nur ungleichzeitig zu beobachtenden Bilder in einem Präparat neben einander auffinden liessen. Freilich waren sie nicht alle in gleich starker Anzahl vertreten, z. B. die Ausgangs- und Endpunkte der Entwicklung nur in annähernd gleich wenig Exemplaren und auch von den die Mehrzahl ausmachenden Uebergangsstufen immer nur wenige Exemplare

der einzelnen Phasen in einem Gesichtsfeld; doch zogen wir es vor, lieber von dem einen Zeitmoment embryonaler Entwicklung möglichst viele Präparate herzustellen und mit Ausdauer einzeln durchzumustern, da man so viel eher der unerwünschten, aber möglichen Gefahr entgeht, dass man, wenn man zu verschiedenen Stadien Präparate herstellt, gerade dasjenige auslässt, welche eine reiche Ausbeute an solchen Bildern versprochen haben würde, die man zu anderen Stadien nur in ungenügender Anzahl oder vielleicht auch gar nicht zu Gesicht bekommen hat. Ausserdem erweist sich dieses Verfahren, nicht nur was Materialersparnis, sondern auch Aufwand an Mühe und Zeit betrifft, als das vorzuziehendere. Dieses so überaus empfehlenswerte Stadium tritt ungefähr gegen den 14. Tag der Konzeption herum auf. Eine Tragzeit länger als vier Wochen habe ich nie beobachten können, wohl aber öfters eine etwas kürzere, sei es, dass es sich dabei um eine Art von Frühgeburt gehandelt haben möge, sei es, dass die Schwangerschaft, je nach der Individualität der Mutter bzw. Konstitution der Früchte eine etwas abgekürzte sein konnte. Genau nach 28 Tagen warf das Muttertier nur in den seltensten Fällen. Daher kann ich nur ungefähr die Zeit kurz vor dem 14. Tage als die für die Untersuchung geeignetste bezeichnen und möchte empfehlen, nicht viel früher vor dem 13. und gar nicht nach dem 14. Tage zu untersuchen. Der Zeitraum von 2 Tagen ist im Verhältnis zu der fast einen Monat in Anspruch nehmenden Entwicklung des Embryo ein so geringer, dass man mit Wahrscheinlichkeit erwarten darf, geeignete Blutproben zu bekommen, bei einem Tier, welches eventuell voll ausgetragen haben würde, selbst schon am 12. Tag, bei einem solchen, welches vor dem gesetzmässigen Termin geworfen haben würde, auch noch am 14. Tage. Der 13. Tag wird wohl jedenfalls immer entsprechende Ausbeute liefern.

Es wurde die Mutter mit einer Schere dekapitiert, nach Eröffnung des Abdomen eine aus der Reihe der übrigen, 3—8 an Zahl betragenden Früchte abgetrennt, die noch anheftende Wand des Uterushornes sowie die Eihäute geöffnet und beseitigt und dann der Embryo ebenfalls dekapitiert.

Unter Berücksichtigung der von Neumann gemachten Erfahrungen musste möglichst jede Quetschung und Druck der Blutzellen vermieden werden. Die bei der Dekapitation und Uebertragung des Blutes gesetzten etwaigen Läsionen sind zwar unvermeidbar, aber auch so geringfügig, dass sie teils gar keine Erscheinungen machen, teils sich leicht und bald ausgleichen, zumal wenn man nur aus der Kuppe des aus dem Halse hervorquellenden Blutropfens eine Probe entnimmt und im Präparat die äussersten Randpartieen unberücksichtigt lässt. Sollte sich trotz dieser Vorsichtsmassregel einmal neben un-

versehrten Blutkörperchen ein deformiertes finden, so wird, wenn und da es nur als vereinzelte Ausnahme auftritt, seine Erkennung als Kunstprodukt leicht fallen und seine Vernachlässigung für die Deutung geboten sein. Um den Druck des Deckglases zu eliminieren, wurde zuerst versucht, im hängenden Tropfen zu untersuchen; um jedoch die Zellen möglichst nur in zwei Dimensionen des Raumes, ohne dass sie sich gegenseitig zum Teil deckten, frei neben einander zur Anschauung zu bekommen, zogen wir bald die Untersuchung auf plangeschliffenem Objektträger vor. Es wurden nur extrafeine und dünne Deckgläschen benutzt, wie Ehrlich sie stets bei Blutuntersuchungen jeder Art verwendet, und dieselben nicht unmittelbar auf den Objektträger gebracht, sondern auf drei auf diesem angebrachte Unterstützungshügel oder Leisten. Dieselben bestanden aus einer Spur angetrockneten Krystallpalastkittes und befanden sich je zwei entsprechend den an einer Kante des Deckgläschens liegenden Ecken, das dritte entsprechend dem Mittelpunkt der gegenüberliegenden Kante.

Wurde auf diese Weise das Blut betrachtet, so waren, bei Beginn der Beobachtung wenigstens, allen Zellen wohl erhalten und ohne jegliche Deformation, entsprechend ihrem natürlichen physiologischen Zustand. Erst nach längerer Dauer traten die bekannten Stechapfelformen auf, und Austrocknungs- und andere Leichenerscheinungen an Kernen und Zellplasma gaben sich zu erkennen. Was übrigens die Kerne anbetrifft, so waren dieselben nur in spärlicher Anzahl und äusserst schwierig wahrzunehmen; erst bei Zusatz von verdünnter Essigsäure und Lugol'scher Lösung traten dieselben, auch wo sie vorher nicht sichtbar gewesen, deutlich und mit einem Schlage hervor. Gleichzeitig aber waren durch diese Reagenzien die Zellen nicht nur getötet worden, sondern auch infolge der sich bildenden chemischen Verbindungen teils durch Aufhellung, teils durch Coagulation in ihrer äusseren Form und inneren Struktur alteriert worden. Da es uns aber darauf ankam, lebendes Blut zu untersuchen, um an ihm etwaige Kernausstossung zu beobachten, mussten wir ein Mittel ausfindig zu machen trachten, welches, ohne die natürliche Gestalt und den Bau der einzelnen Zellteile anzugreifen, doch die Kerne recht deutlich hervorhob. Als geeignet hierfür fanden wir die Färbung des frischen, unfixierten Blutes mittels chemisch reinen, krystallisierten Methylenblaus oder, was sich noch vorzüglicher erwies, mittels des ebenfalls von Ehrlich zu vitalen Injektionen angegebenen Neutralrots. Wenn man auch zugeben muss, dass die roten Blutkörperchen nicht, wie man glauben könnte, im lebenden Zustande sich färben lassen, etwa wie die weissen Blutkörperchen, wenn sie gezählt werden sollen, mit Methylviolett — auch um Phagocytose handelt es sich hier bei einem

gelösten Farbstoff nicht —, sondern erst im Augenblick des Absterbens sich zu färben beginnen, so bewahren doch bei diesen ohne Zusatzflüssigkeit hergestellten Präparaten die Zellen ihre natürliche Form, die sich *intra vitam et intra vasa* aufweisen. Denn auch der Farbstoff darf nicht in irgend einer Lösung zugefügt werden, sondern muss sich im Blutplasma selbst auflösen. Man bringe eine minimale Spur trockenen Neutralrots mit Hülfe eines feinen, spitzen Pinsels auf den Objektträger und lege das mit Blut beschickte Deckgläschen darüber. Die Entnahme des Blutes hat unter gewissen, von Ehrlich angegebenen Kautelen zu geschehen: das Deckgläschen muss durch Alkohol und Aether gereinigt und absolut trocken sein, und Deckgläschen sowohl wie nötigenfalls der dekapitierte Embryo dürfen nie mit den Fingern, nur mit Pincetten gefasst und müssen von jedem versehentlichen Anhauchen bewahrt werden. Wenn das Deckgläschen nun so auf den Objektträger gebracht worden ist, so empfiehlt es sich, dasselbe sofort mit Wachs zu umziehen, weil unter möglichster Fernhaltung der feuchten Luft resp. Vermeidung von Austrocknung die durch diese sonst zu bald hervorgerufenen bekannten Formveränderungen stundenlang hinausgeschoben werden können. So nun stirbt das Blut zwar ab, färbt sich, ohne fixiert zu sein, es bewahrt aber, Zelle für Zelle, die Form, die sie auch noch vor dem Tode gezeigt hatte. Unter diesen Umständen konnte auf die Anwendung eines heizbaren Objektisches verzichtet werden.

Beobachtet man nun ein so hergestelltes Präparat unter Oelimmersion, so bemerkt man nach kurzer Zeit, wie die Blutkörperchen beginnen, sich mit dem im Serum sich lösenden Farbstoff zu imbibieren, und zwar färbt sich zuerst das Cytoplasma, bei den Leukocyten rosarot, bei den Erythroblasten rötlichgraugelb; allmählich werden aber auch die Kerne sichtbar, und zwar selbst da, wo man sie früher ungefärbt ohne Zusatz von chemischen Reagenzien absolut nicht erkennen konnte. Während nun im ungefärbten Blut nur bei einer verschwindend kleinen Minderzahl überhaupt Kerne wahrgenommen wurden, bei einer grösseren Anzahl nur helle Partien, den Kernstellen entsprechend, zur Beobachtung kamen, die grosse Mehrzahl jedoch gar nichts von einem Kern erkennen liess und sich von den wirklich kernlosen Blutkörperchen nur durch die runde Form resp. Fehlen der Delle unterschied, so kam jetzt mit Einwirkung der Farbwirkung alles, was Kern war, zum Vorschein.

Ich muss hier, bevor ich weiter fortfahre, auf einen Umstand aufmerksam machen, der zwar die Beobachtung durchaus nicht stört, der aber doch Anlass zu Missdeutung geben und die hier zum ersten Mal angewandte Methode in Misskredit bringen könnte. Durch Gerinnung scheiden sich nämlich aus dem Plasma intensiv gelbrote Fibrinfasern, Blutplättchen und bräunliche Krystalle aus, welche das Gesichtsfeld hier und da erfüllen. Da es mir nicht darauf ankam, schöne Präparate herzustellen, die sich auf die Dauer doch nicht hielten, so suchte ich

nach keinen Verbesserungen; was an Blutkörperchen und Kernen zu sehen ist, wird durch dererlei Dinge dem Auge des Beschauers nicht verdeckt. Ausserdem frappiert es, dass das sonst stets homogen und glatt erscheinende Cytoplasma der roten Blutkörperchen von kleinen Körnchen bedeckt ist, welche im Gegensatz zu der gelblichroten Farbe des Kerns einen himbeer- bis karmoisinroten Farbenton aufweisen. Zwar ist das Neutralrot empfohlen speziell zur Färbung von Granulationen, an roten Blutzellen hat jedoch bis jetzt, soviel ich weiss, nur M. B. Schmidt bei den Hb-armen Formen eine leichte Körnelung beschrieben; hier aber erweisen sich sogar die protoplasmaarmen und dunkelgefärbten Blutscheiben granuliert. Die Vermutung, dass es sich nicht um präformierte Gebilde, sondern um Niederschläge aus dem Farbstoff handeln könnte, liegt nahe, weil die Körnchen durchaus unregelmässig, bei einzelnen Zellen mehr, bei anderen weniger oder gar nicht angetroffen werden; bei manchen Zellen finden sie sich nur an einer beliebigen Stelle und lassen den übrigen Teil frei, bei den kernlosen Blutscheiben besonders auf der Delle durch ihre dichte Zusammenballung einen Kern vortäuschend (v. Tab. I. A 1). Dem ist aber entgegen zu halten die Lage der Körnchen auch im Innern der Zelle und dann besonders häufig um den Kern herum (v. Tab. I, A 6 u. 11), sowie die besonders leichte Farbe, welche Farbstoffniederschlägen durchaus nicht entspricht. Ob es sich hier um Ausscheidungen aus der Zelle oder um Hb bildende „Plasome“ (Wiesner) handelt oder vielleicht noch andere Deutungen möglich sind, wage ich nicht zu entscheiden.

Um nun in der Beschreibung des Präparates fortzufahren, hatten nach und nach die Kerne im Gegensatz zu der matt-himbeerroten Farbe der Granulationen einen gelbroten Farbenton angenommen. Während nun diejenigen Kerne, welche mir von der Blutuntersuchung aus früheren embryonalen Stadien her als junge besanat waren, eine helle, rötlichgelbe Färbung aufwiesen, waren die Kerne gealterter Zellen dunkelorangerot tingiert. Da der Prozess der Färbung eine gewisse Zeit in Anspruch nimmt, wartet man am besten solange, bis die Kerne mit Farbstoff gesättigt sind; da ferner in den von dem Neutralrotkörnchen entfernteren Partien die Imbibition etwas längere Zeit in Anspruch nimmt, kann es vorkommen, dass in jenen Gegenden die Kerne alle im ganzen noch heller aussehen, während sie in der Umgebung des Farbstoffkörnchens bereits mit Farbstoff gesättigt sind. Wenn aber dicht neben einander in einem Gesichtsfeld dunkel- und heller gefärbte Kerne sich finden, von denen auch bei längerer Betrachtung die helleren nie die Sättigung der dunklen erreichen, so wird wohl der Schluss nicht unberechtigt sein, dass dieses mit der geringeren oder grösseren Fähigkeit der Kerne, Farbstoff aufzunehmen, zusammenhängt, durch welche sich unter anderem jüngere Kerne von den alten unterscheiden. Was nun die Struktur der Kerne anbetrifft, so war bei dieser Methode ein distinkt gefärbtes Kerngerüst auch bei den jüngeren Zellen nicht zu erkennen; nur ein undeutliches Konvolut von Körnchen zeigte sich. Dies hängt jedenfalls wohl damit zusammen, dass nicht nur das Nuklein Farbstoff aufgenommen hatte, sondern auch die achromatischen Substanzen

und das Karyochylem (Kernsaft), wenn auch bedeutend schwächer, mitgefärbt waren. Daher konnte das Karyomitom (Kerngerüst), weil die Zeichnung zu viel „Ton“ hatte, nicht distinkt wahrgenommen werden, ja nicht einmal die Chromosomen bei Mitosen (v. Tab. I. A, 2). Trotzdem sind diese jüngeren Kerne recht gut von den gealterten zu unterscheiden, welche nicht nur bedeutend kleiner, und dunkler gefärbt sind, sondern auch in der Homogenität ihrer Färbung so gut wie nichts von Struktur erkennen lassen (v. Tab. I A, 3—5 und 9—11). Ausser diesen zwei Arten der Kernfärbung findet sich nun noch eine dritte, wo der Kern eben nur noch als ein diffuser, matt hellbräunlicher „Schatten“ wahrzunehmen ist, wo also nur achromatische Substanz und Kernsaft, von Nuklein aber keine Spur zu sehen ist. Solche Zellen leiten unmittelbar über zu den Erythrocyten, die auch nicht einmal mehr achromatische Substanzen besitzen (v. Tab. I A, 13—16) und sind andererseits mit den noch ihren ganzen Bestand an Nuklein aufweisenden Zellen durch gewisse Uebergangsstufen abnehmender Färbungsintensität verbunden, die in einem diffus gefärbten Kern noch hier und da ein stärker gefärbtes Nukleolus vortäuschendes, grösseres Körnchen erkennen lassen (v. I A. 12 u. 8).

Es war nicht die Absicht mit dieser Methode die feinsten Strukturelemente des Kernes sichtbar zu machen, sondern nur unter Bedingungen, welche den physiologischen Habitus der Zellen unberührt liessen, die Kerne überhaupt zum Vorschein treten zu lassen, was in gleicher Weise durch ein anderes Mittel wohl kaum möglich sein dürfte. Nur für diesen einen Zweck ist die Methode ersonnen worden und hier erfüllt sie auch durchaus alle Erwartungen. In keiner Weise kann und will sie in Konkurrenz treten mit den zum Studium der feineren histologischen Verhältnisse des Blutes von Ehrlich ausgearbeiteten und zu so hoher Vollendung gebrachten Methoden, deren sie zu ihrer Ergänzung keinesfalls entbehren kann.

Ich nehme nun keinen Anstand, die zuletzt oben geschilderten Bilder der diffusen Kernschatten in ihrem allmählichen Uebergang zu kernlosen Erythrocyten als einen Ausdruck der Entkernung anzusehen. Dieser fand sich indes in gleicher Weise bei Gigantocyten (v. Tab. I A, 14) und Normocyten (v. Tab. I A, 13). Vielleicht war es Zufall, aber ich habe in diesen frischen Präparaten keinen freien Kern zu Gesicht bekommen, obwohl sich fast in gleicher Zahl kernhaltige wie kernlose Blutkörperchen vorfanden. Aber selbst wenn sich auch einmal ein freier Kern hätte finden lassen, würde er ausgereicht haben zur Erklärung der vielen vorhandenen kernlosen Blutscheiben? Resorbiert oder an einem ganz bestimmten Orte abgelagert wird man sie doch kaum alle vermuten wollen. Ausserdem handelt es sich

hier ebenso, wie bei Rindfleisch, um frisches, unfixiertes Blut, bei dem sich sehr wohl, trotz Ausschliessung jeglichen mechanischen Druckes, entgegen der Behauptung Neumann's, exzentrische Kerne auffinden liessen (v. Tab. I A, 5, 8, 12, 14). Nie jedoch sa ich derartige Verziehungen der Zellform, wie sie Rindfleisch beschreibt, und niemals konnte ich den Prozess der Kernausstossung zu Gesicht bekommen. Man könnte einwenden, Rindfleisch habe an noch lebendem Blute beobachtet, während ich abgestorbenes oder wenigstens in seinen vitalen Funktionen vielleicht durch den Farbstoff gelähmtes vor mir gehabt hätte. Dann müssten doch aber, wenn der Prozess ein so häufiger und verbreiteter ist, wie Rindfleisch angiebt, sich einige Zellen finden lassen, die gerade in dem Augenblicke abgestorben wären, wo der Kern im Austreten begriffen war, oder nur noch mit einem „körnigen Faden“ mit seiner Zelle zusammenhing. Auch hierfür war es mir unmöglich, auch nur einen einzigen Beleg aufzufinden. Wennschon ich indessen auf Grund der von mir beobachteten Bilder, an unter annähernd normalen Bedingungen gehaltenen Blute, Kernausstossung im Sinne Rindfleisch's auch nicht einmal für Normoblasten zugeben kann, so muss ich doch auch sagen, dass ich mit Hülfe dieser Methode wenigstens einen Zerfall des Kernes in Körnchen, wie ihn Kölliker und Neumann ebenfalls an frischem Blute mit Hülfe von Essigsäure wahrnahmen, nirgends auffinden konnte. Wie sich der Kernschwund resp. Kernzerfall in seinen feineren Einzelheiten vollzieht, werden die andern, gleich zu schildernden Methoden erweisen: fürs erste genügt es, mit Hülfe einer, wie ich glaube, einwandfreien Methode die Möglichkeit der Kernausstossung bei Blutzellen, unter Bedingungen, welche ihre gewöhnliche und natürliche Form kaum beeinflussen, in entschiedene Abrede gestellt zu haben.

Nachdem nun Neumann die Methode Rindfleisch's in Hinsicht auf die dabei angewandten Untersuchungsbedingungen als eine unzweckmässige kritisiert hat, und nachdem ich ebenfalls an frischem Blute unter geeigneteren Bedingungen zu einem entgegengesetzten, eher für die Anschauung Neumann's sprechenden Resultate gelangt bin, erübrigt es nun nur noch, den Versuch Rindfleisch's zu wiederholen, um den dabei untergelaufenen Fehler aufzudecken. Ich verfuhr dabei folgendermassen, dass ich das Blut nicht sogleich in physiologischer Kochsalzlösung untersuchte, sondern dieselbe erst während der Beobachtung vom Rande des Deckgläschens her, zimmerwarm temperiert, zu dem gefärbten frischen Blut zutreten liess, natürlich jedoch lange bevor dasselbe — es war nämlich noch nicht umwachst — anfang, Stechapfelform zu zeigen. Während die in ihrem natürlichen Menstruum befindlichen Blutzellen ihre normale Form bewahr-

ten, änderte sich mit einem Schlage das Bild, als die Kochsalzlösung hinzutrat. Ich konnte, nachdem nunmehr das Deckgläschen umzogen war, Rindfleisch's Beobachtungen Punkt für Punkt bestätigen und die Genauigkeit und Anschaulichkeit seiner Schilderung bewundern, mit dem einzigen Zusatz, dass hier bei embryonalen Zellen allmählich unter dem Einfluss der Kochsalzlösung das Zellplasma gänzlich zerstört wurde. Es wurde aber nunmehr für mich zur Gewissheit, dass die chemische oder physikalische Wirkung der Kochsalzlösung resp. die Verdünnung des Serums Ursache des Phänomens sei. Ich glaube mit Maragliano, dass es sich hierbei ebenso, wie bei dem unter Zutritt von feuchter Luft beobachteten Blute um Plasmolyse oder morphologische Form der Blutnekrobiose handelt, ähnlich wie ja auch Ehrlich in Uebereinstimmung mit Maragliano die Poikilocytose der Erythrocyten auf den Einfluss hydrämischen Serums zurückführt. Es erweist sich demnach die gewöhnliche „physiologische“ Kochsalzlösung für kernhaltige embryonale Blutzellen als „unphysiologisch“, noch vielmehr als für die Erythroblasten des Knochenmarks, wo ja nach Rindfleisch's Schilderung dieselbe Erscheinungen unter ihrem Einflusse auftreten. Ich versuchte, das Blut mit der Amniosflüssigkeit desselben Eies zu versetzen, hatte aber auch nicht viel bessere Resultate. Unter dem Einfluss der Kochsalzlösung beobachtete ich, dass sogar ein schattenhafter, diffus und schwach gefärbter nukleinfreier Kern ausgestossen wurde, sowie ferner, dass aus einer in Karyokinese begriffenen Zelle die beiden Tochterknäuel aus ihren Zellabschnitten heraustraten. Es ist ja möglich, dass der Kern durch Kontraktion der M. Heidenhain'schen Zellfäden und Körner herausgetrieben wird, wenn diese überhaupt auch in roten Blutzellen sich finden sollten, wie Rindfleisch neuerdings annimmt und auf dem diesjährigen Naturforscherkongress zu Lübeck gelegentlich der über den vorliegenden Gegenstand sich entspinrenden Diskussion gegenüber O. Israel hervorhob; jedenfalls aber tritt diese Exmission des Kernes unter normalen Verhältnissen nicht ein, wie aus meinen Beobachtungen bis jetzt wenigstens hervorgeht.

Gerade dieses Mittels der Plasmolyse bedienen sich die Botaniker sehr häufig, wenn es ihnen darauf ankommt, den Kern aus der Zelle zu entfernen. Auch sie verwenden dann Quellung- oder Wasserentziehung verursachende Zusatzflüssigkeiten.

Selbst bei totem Material ist solches noch jederzeit möglich z. B. beim Knochenmark noch 12 Stunden nach dem Tode, wo wohl keine Zelle mehr am Leben sein dürfte. Sollte Rindfleisch bei seinem Versuch nicht vielleicht auch schon totes Material vor sich gehabt haben?

II. Untersuchung von Schnittpräparaten.

Weil es nicht möglich war, genügend feine Schnitte zur Untersuchung der Blutzellen herzustellen, musste auf Beobachtungen an frischen Schnitten verzichtet werden.

Da es hier weniger darauf ankam, die Zellen in ihrer natürlichen Grösse als vielmehr in ihrem natürlichen Zusammenhange mit der Umgebung zur Anschauung zu bekommen und der ja die Mängel der einen Methode durch die Vorzüge anderer, sie ergänzender Methoden ausgeglichen werden können, so unternahmen wir es nun mehr, Schnitte von fixierten Objekten herzustellen. Um möglichst jede mechanische Läsion des geweblichen Zusammenhanges zu vermeiden, wie solche bei den zarten embryologischen Verhältnissen nur allzu leicht passiert, wurden die in toto aus dem Uterus enukleierten Früchte noch lebensfrisch innerhalb der sie umgebenden Eihäute in die Fixationsflüssigkeit gebracht. Auch hier wurden zumeist nur Embryonen des oben beschriebenen Alters benutzt, so dass das ganze kleine Ei etwa die Ausdehnung einer mittelgrossen Bohne hatte. Wie man sieht, hatten wir auch hierdurch einen Vorthail vor Schmidt, der seine Präparate erst längere Zeit nach dem Tode anfertigen konnte; ausserdem war es nicht nur möglich, gleichzeitig die verschiedenen hämatopoetischen Regionen bei ein und demselben Tiere durchzumustern, sondern auch durch gleichzeitige Verarbeitung der Placenta auf bequeme Weise die Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutes festzustellen.

Wie Bizzozero¹⁾ schon hervorgehoben hatte, kommt es für die Untersuchung von Blutzellen darauf an, eine Fixationsflüssigkeit anzuwenden, welche nicht nur möglichst gut die natürlichen Formen und Grössenverhältnisse von Zelle und Kern, sondern auch in gleicher Weise Hämoglobin und Nukleïn konserviert. Solches leisten bekanntermassen nur Kombinationen von Kaliumbichromat und Sublimat. Von den verschiedenen angegebenen Rezepten befanden wir besonders zwei äusserst brauchbar, welche ebenso schöne wie instruktive Bilder lieferten: das eine stammt von Foà²⁾, das andere von Zenker und ist modifiziert von Mercier³⁾. Die vorschriftsmässig fixierten und gehärteten Embryonen wurden nach Durchtränkung mit Xylol in Paraffin eingebettet, und mittels Mikrotom 2,5 μ dicke Serienquerschnitte angefertigt. Diese wurden nach einer von Mann⁴⁾ angegebenen Methode faltenlos auf den Objektträger aufgeklebt und,

1) Archiv für mikrosk. Anat. XXXV, 1890.

2) Internat. Beiträge d. Festschr. f. Virchow I.

3) Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie, XI, 1895.

4) Ibid.

nach den bekannten Manipulationen zur Entfernung des Paraffins, so auch dem Objektträger gefärbt. Nach verschiedenen Versuchen mit den verschiedensten Farbstoffen erwies sich für die mit dem angegebenen Fixativ behandelten Blutkörperchen sehr zweckmässig folgende Auswahl und Zusammenstellung. Als Kernfarbe kam zur Anwendung Hämalan, als Gegenfarbe für das Cytoplasma ein Gemisch von drei sauren Anilinfarben:

- 6 G.-Teile Rosebengale (Derivat des Eosin),
- 2 G.-Teile Orange G. (Sulfosäure eines Azofarbstoffes),
- 1 G.-Teil Aurantia (Nitrofarbstoff).

Hierzu wird unter kräftigem Umschütteln und gelindem Erwärmen hinzugefügt, bis die Lösung anfängt, durchsichtig zu werden, eine Mischung von

Aqu. dest. 10 Vol.-Teile

Glycerin

Alkohol absol. aa 1 Vol.-Teil.

Es stellte sich für das Resultat als gleichwertig heraus, ob zuerst Hämalan oder die Gegenfarbe angewendet wurde; jedenfalls musste vor Applikation der zweiten Farbe die erste in reiner Aqu. dest. (nicht Alkohol- oder Säurezusatz) ausgewaschen worden sein, solange, bis keine Farbstoffwolken mehr abgingen. Ob genügend gefärbt und entfärbt ist, wird besser, wie durch peinlichste Befolgung von Vorschriften über die Konzentration der Farben und Dauer der Färbung, durch eigenes Ausprobieren und Kontrollieren bei schwachen Vergrößerungen herausgebracht. Ich wenigstens bekam durchaus gleichwertige Resultate, ob ich nun kalte Hämalanlösung konzentriert wenige Minuten lang anwandte und stark auswusch, oder verdünnte während mehrerer Stunden im Wärmeschränk einwirken liess. Das saure Farbgemisch lässt man am besten verdünnt kurze Zeit, aber mässig erwärmt, einwirken, und wäscht hernach kräftig aus.

Nachdem nun in bekannter Weise getrocknet und in Kanadabalsam oder Damarlack eingebettet war, hoben sich schon bei schwacher Vergrößerung die blutenthaltenden Stellen der Gewebe, d. h. die Gefässlumina, als leuchtende, gelbe Flecken von der dunkleren, roten Umgebung ab, da das Hämoglobin aus dem Gemisch hauptsächlich die gelben Farben an sich gezogen hatte, obwohl sie nur in geringer Menge vorhanden waren. Das Protoplasma der übrigen Gewebszellen hatte rote Farbentöne angenommen. Bei Betrachtung mit Oelimmersion (Vergrößerung 925) zeigte sich das Protoplasma der Gewebszellen abgestuft vom zartesten Rosa bis zum gesättigten Weinrot; die Blutzellen dagegen wiesen eine merkwürdige

Erscheinung auf: während einige deutlich gemischte Färbung zeigten zwischen roten und gelben Farbentönen, so zwar, dass alle Schattierungen von Mattrötlichgelb bis zum gesättigten gelblichen Rot vorkamen — waren in etwa gleicher Anzahl andere rein gelb gefärbt mit nur geringen Schattierungen zwischen helleren und dunkleren Tönen. Ob es sich hier um eine Folge von grösserem oder geringerem Hb-Reichtum handelt, oder um ungleichmässige Fixation des Hämoglobins, ob ferner und warum die einen Zellen etwa nur Aurantia, die andern nur Orange oder Orange + Rose bengale aufgenommen haben, muss ich unentschieden lassen. Da trotz dieser Ungleichmässigkeit der Färbung die roten Blutzellen nicht mit anderen Gewebszellen oder farblosen Blutkörperchen verwechselt werden konnten, und es uns ja hauptsächlich auf die Kernverhältnisse ankam, habe ich weitere Untersuchungen zur Aufklärung dieser Färbungseigentümlichkeiten vorläufig unterlassen. Nur soviel sei gesagt, dass sowohl bei den blassgelben, wie bei den krebs- bis kupferroten Zellen grosse und kleine Formen, alte und junge Exemplare in gleicher Weise sich fanden (vergl. Tab. IB), und beide Arten, die blassen wie die rötlich gelben, nicht etwa in verschiedene Regionen getrennt, sondern mit einander gleichmässig vermengt, in ein und demselben Gefässquerschnitt anzutreffen waren. Die Kerne der verschiedenen Gewebe zeigten alle Nüancen von violetten Farbentönen, von fast schwarzem Pensée bis zu grau erscheinendem Lila. Die dunkelsten fielen im Grossen und ganzen bei den Blutzellen auf.

Was nun die äusseren Formen betrifft, so waren dieselben bei Kern und Protoplasma meist recht gut erhalten, doch waren infolge der Fixation alle Grössenverhältnisse bedeutend geringer als im frischen Präparat. Etwas störend für die Beobachtung war es, dass trotz der Dünne der Schnitte die Blutkörperchen in den Gefässen infolge der allgemeinen Schrumpfung durch das Fixativ zusammengesintert waren und nicht nur dicht neben einander, sondern auch häufig zum Teil noch sich deckend über einander lagen, so dass man nur immer bei bestimmten Einstellungen der Mikrometerschraube distinkte Bilder zu Gesicht bekam. Am vorteilhaftesten beobachtet man deshalb im rechten Vorhof, wo die Zellen in grosser Menge das ganze Gesichtsfeld erfüllen und meist einschichtig und frei neben einander anzutreffen sind.

Zur Frage der Entkernung habe ich Folgendes zu bemerken: Es fanden sich freie Kerne (v. Tab. I. B. 55, 56); dieselben waren, wie ich Schmidt gegenüber Neumann bestätigen muss, durchaus frei von Protoplasma und ihrem inneren Bau nach identisch mit denen, welche sich in den alten Zellen gewöhnlicher Grösse fanden. Indessen fand ich solche freien Kerne nur hin und wieder einmal in spärlicher Anzahl

trotz der beträchtlichen Menge von kernlosen Blutscheiben, so dass sie mir schon deshalb nicht hinreichend erschienen, auf Grund ihres Befundes Kernausstossung anzunehmen. Ferner fand ich niemals eine rote Blutzelle in dem Augenblick fixiert, wo ihr Kern im Austritt begriffen war. (Durch den Schnitt des Messers verletzte Zellen sind als solche leicht zu erkennen.) Ausserdem fand ich hin und wieder bei diesen Präparaten, wo das natürliche Nebeneinander der Dinge gewahrt war, freie Kerne in einer Umgebung, die durchaus frei von kernlosen Blutscheiben war. In Uebereinstimmung geben die Autoren an, dass diese freien Kerne homolog seien denen, welche sich in älteren Hb.-reichen Blutzellen der kleineren Grösse (Normoblasten) fänden. Im allgemeinen stimmt dieses nach meinen Erfahrungen; indessen finden sich auch Hb.-arme alte Normoblasten neben Hb.-armen Normocyten, so dass Hb.-Gehalt und Alter doch wohl nicht immer übereinstimmen. Ferner aber finden sich nur verschwindend selten alte Megalo- und Gigantoblasten, die übergrosse Mehrzahl zeigt junge Kerne. Da nun aber sich nie junge, freie Kerne, wohl aber in recht beträchtlicher Anzahl kernlose Megalo- und Gigantocyten finden, so nahm schon Ehrlich Kernausstossung nur noch für Normoblasten in Anspruch, während die Entkernung bei den grösseren Zellen durch eine eigentümliche Art von Resorption zu Stande kommen sollte. Zwar sind die oben angeführten Gründe, dass die freien Kerne nicht auf Ausstossung aus Normoblasten zurückzuführen sind, allein noch nicht stichhaltig; ich hoffe jedoch, im weiteren Verlaufe dadurch den scheinbaren Zusammenhang zwischen freien Kernen und Kernausstossung aus Normoblasten endgültig zu zerstören, dass ich den Nachweis erbringe, dass auch die Normoblasten in derselben Weise wie die Gigantoblasten ihren Kern einbüssen, und für die wenigen, thatsächlich sich findenden Kerne einen anderen, natürlichen Entstehungsvorgang namhaft mache.

Meine Erklärung für die Entstehung der freien Kerne kann ich erst an der Hand der später zu schildernden Deckglaspräparate plausibel machen, wo alle feineren Verhältnisse viel besser erhalten sind, als hier in den durch Fixation geschrumpften Präparaten. Aber auch schon an unseren Schnittpräparaten kann man, obschon die feineren und feinsten Einzelheiten verloren gegangen sind, wahrnehmen, dass sich auch an den Normoblasten in gleicher Weise der Kernschwund abspielt, wie bei den Gigantoblasten. Die Bilder, auf die ich meine Behauptung stütze, sind zweifellos dieselben, die auch schon Schmidt beobachtet, indessen wohl nicht richtig erkannt hat, ebenso wie ich vergeblich nach Bildern gesucht, welche den von Neumann beschriebenen Zerfall des Kernes in kleine Körnchen veranschaulichen könnten: ich möchte indes behaupten, dass es sich, wenn auch in anderer als von

Neumann beschriebener Weise, bei ihm dort um intraglobulären Kernschwund gehandelt habe, wo er erwähnt, dass, räumlich untermischt mit homogenen, intensiv gefärbten, senilen Kernen, Zellen vorkamen, deren Kerne zwar gleichen Bau, aber abnehmende Färbbarkeit bis zum graugelben Schimmer oder zum gänzlichen Ungefärbtbleiben aufwiesen¹⁾. Trotzdem konnten ihm seine Präparate den Untergang des Kernes innerhalb der Zelle nicht wahrscheinlich machen, obwohl doch Pfitzner, auf den er sich beruft, als weiteres Schicksal senil-atrophischer Kerne ausdrücklich Abnahme der Färbbarkeit angiebt. Eine solche Abnahme der Färbbarkeit habe ich nun nicht nur an jungen Gigantoblasten (z. B. Tab. I. B 30), sondern auch an jungen Normoblasten (v. Tab. I. B 26, 27, 44) und, was noch mehr sagen will, an Normoblasten mit homogenen, senilen Kernen (v. Tab. I. B 48) zu beobachten Gelegenheit gehabt. Der Einwand, dass die hellere Färbung der Kerne nur accidentell sei, hervorgerufen etwa durch ungenügende Einwirkung des Farbstoffes oder schlechte Fixation des Nukleins, wird entkräftet durch den Umstand, dass unmittelbar neben Zellen mit hellen, strukturlosen Kernen (v. Tab. I. B 28, 29, 41—44) sich andere finden mit strukturlosen, intensiv gefärbten alten Kernen (v. Tab. I. B 34, 53, 54) und wieder andere mit ebenfalls hellen Kernen, die aber durch ihre deutliche und normale Struktur sich als junge ausweisen (v. Tab. I. B 17—22 u. 36—40).

Wie soeben gezeigt und ein Blick auf beistehende Tab. I belehrt, findet das allmähliche Schwinden der Färbbarkeit in gleicher Weise bei Gigantoblasten und Normoblasten, jungen und alten Zellen statt; dass aber die Abnahme der Färbbarkeit, wie wir sie soeben geschildert und auch oben schon bei frischen Präparaten konstatiert hatten, verbunden mit gewissen Strukturveränderungen, ein Kriterium für intracellulären Kernschwund ist, zwar nicht wie ihn Neumann 1869, wohl aber wie ihn Pfitzner 1886 beschrieben und formuliert hat, wird sogleich, gelegentlich der Beschreibung meiner Deckglaspräparate ersichtlich werden, welche in viel anschaulicherer und klarerer Weise die feinsten Einzelheiten bei diesem Prozess wiedergeben, als dies bei frischen unfixierten, und fixierten aber geschrumpften Präparaten möglich ist.

III. Untersuchung von Deckglaspräparaten.

Diese Methode, von Ehrlich ersonnen, soll bekannter Massen den Zweck erfüllen nicht nur die Zellen zu fixieren, sondern sie auch in ihrer natürlichen Form zu konservieren. Insofern verbindet sie also

1) Derartige Kerne konnte ich nur innerhalb von Zellen, aber nicht „frei“, wie Schmidt, wahrnehmen.

die Vorzüge der beiden anderen vorhin geschilderten Methoden, und erscheint deshalb in hohem Grade geeignet, die durch jene beiden gefundenen Ergebnisse zu ergänzen und zu kontrollieren. Indessen hat Ehrlich seine Vorschriften hauptsächlich zu klinischen Zwecken für das Blut Erwachsener erteilt, wo selbst eine durch etwaige manuelle Ungeschicklichkeit verursachte, geringe Deformität der gegen solche im übrigen ziemlich widerstandsfähigen elastischen Blutscheiben, ohne Einfluss auf das diagnostische Resultat bleibt. Hier jedoch, wo es sich um die überaus zarten Verhältnisse protoplasmareicher, embryonaler Blutzellen handelt und alle Formverhältnisse von Einfluss auf die histogenetische Deutung sind, musste auch die geringste künstliche Deformation auf das ängstlichste vermieden werden. Ob nun Engel streng sich an Ehrlich's Vorschriften gehalten hat, oder ob vielleicht doch irgendwo ein kleines Versehen mit untergelaufen ist, d. h.: ob Ehrlich's Methode, so wie sie von ihrem Begründer angegeben wurde, für embryologisches Blut überhaupt ungeeignet ist, oder ob sie vielleicht doch in sachkundiger Hand auch hier brauchbare Resultate giebt, lasse ich unentschieden; ich selbst habe mit ihr hier keine Nachprüfung angestellt. Jedenfalls aber habe ich bei der Untersuchung frischer Präparate niemals derartige Bilder gesehen, wie sie Engel in seinen Arbeiten abgebildet, beschrieben und allen zellphysiologischen Lehren widersprechend gedeutet hat; nach Ullmann's Kritik sind sie wohl sicher als Kunstprodukte anzusehen, zumal ich bei meinem, gleich jetzt zu schildernden Verfahren nur dem frischen Blut, nie aber Engel's Beschreibungen entsprechende Formen zu sehen bekam, welche zu einer Auslegung im Sinne Rindfleisch's veranlassen konnten. Vor allem ging mein Bestreben darauf aus, eventuelle mechanische Störungen gänzlich zu eliminieren, die durch den Druck des „abzuziehenden“ zweiten Deckgläschens entstehen könnten, ohne auf die durch das Abziehen ermöglichte gleichmässige Verteilung der Blutkörperchen in dünner Schicht gänzlich zu verzichten. Sehr zu statten kam mir dabei die natürliche Hydrämie und relativ geringe Viskosität des embryonalen Blutes, so dass Verdünnung mit Zusatzflüssigkeiten zu entbehren war, zumal die „physiologischen“, wie aus der Schilderung meiner frischen Präparate ersichtlich, die äusseren Formen schädigen, während die verschiedenen Sublimat enthaltenden Verdünnungsflüssigkeiten zwar die Formverhältnisse konservieren besser wie irgend welche anderen derartigen Mittel, indessen doch durch Schrumpfung die Grössenverhältnisse ändern. (cf. die Schilderung meiner Schnittpräparate und die oben wiedergegebene Kritik Ehrlich's über die Löwit'sche Arbeit).

Das Verfahren ist nun folgendes: Innerhalb eines selbstverständlich

geöffneten Brütofens wurde das Muttertier und der Embryo getötet, wie ich dies oben schon einmal beschrieben habe, und darauf ein Deckgläschen, vorschriftsmässig gereinigt, getrocknet, mit Pinzette gehalten und noch obendrein mässig angewärmt, mit einem Tröpfchen Blut beladen. Nach kurzer Zeit, wenn die Blutkörperchen sich etwas abgesetzt hatten, wurde dann das Deckgläschen auf die Kante gehalten, damit durch das Herabfliessen des Tropfens eine bessere Verteilung und Ausbreitung stattfinden konnte. Gleichzeitig wurde durch ein Stückchen, ebenfalls mit Pinzette gehaltenen Fliesspapiere der Tropfen an seiner untersten Kuppe angesogen und so auf dem Glase verteilt¹⁾. Zurück bleibt eine, wenn auch nicht kapilläre und absolut gleichmässige, so doch immerhin ausreichend dünne Schicht und Verteilung des Blutes.

Es liegt mir selbstverständlich durchaus fern, mit dieser umständlichen Modifikation etwa gar eine für alle Fälle anzuwendende Verbesserung des Verfahrens meines hochverehrten Lehrers, Prof. Ehrlich's, geben zu wollen: in geübterer Hand wird gewiss auch das elegantere Abziehen des Deckglases selbst für embryonales Blut tadellose Präparate herstellen lassen; indessen habe ich so, wenigstens wie ich glaube, wenn auch mit Inkaufnahme einiger Schönheitsfehler, meinen Zweck unfehlbar sicher erreicht.

Zur Fixierung des innerhalb des Thermostaten lufttrocken gewordenen Deckglases bewährte sich mir wenigstens hier das Verfahren von Nikiforoff nicht. Dagegen kam ich mit einem 16—20 maligen schnellen Durchziehen des Deckglases durch die Spitze der Bunsenflamme vollkommen aus, so dass ich auf Kupferblech, Krönig's Kocher, und Tuluolofen verzichten konnte. Gefärbt wurde in derselben Weise wie bei den Schnittpräparaten. Zum Schluss wurde, wie ich dies in Ehrlich's Laboratorium zu sehen Gelegenheit hatte, auf dem Objektträger ein Tropfen eingedickten Kanadabalsams zum Sieden erhitzt, das absolut trokene Deckgläschen fest darauf gedrückt und dann das Ganze durch Gegenhalten gegen eine Fensterscheibe zum Erkalten gebracht. Es zeigten sich nun schon bei mittlerer Vergrösserung Form- und Grössenverhältnisse durchaus so erhalten, wie sie mir vom frischen Präparat her bekannt waren. Niemals fand ich solche kreis- oder halbmondförmige Spalträume zwischen Kern und Zellkörper, wie sie Engel infolge ungeeigneter Fixation erhalten hat, niemals solche krausenförmige Anordnung des Hämoglobins um den Kern herum, wie sie auch mir einmal bei zu viel Aether enthaltender Nikiforoff-Fixation vorkam; niemals schliesslich sah ich derartig poikiloblastische Deformationen, wie sie Engel zum Beweis für Kernausstossung hat abbilden lassen. Zwar sah auch ich nicht nur öfters exzentrische Kern-

1) Ich fand dies Verfahren noch geeigneter, als das von Marchand, der das Blut mit der Kante eines zweiten Deckglases ausstreicht.

lage, auch wohl hin und wieder längliche Gestalt des Zellkörpers oder unregelmässige Konturen des Zellkernes; dies alles erschien aber durchaus nur als geringe innerhalb physiologischer Grenzen gelegene individuelle Verschiedenheiten.

Auch hier fanden sich, wie zu erwarten, von kleinsten bis zu grössten roten Blutkörperchen alle Uebergangsstufen; auch alle Uebergänge der Färbung, vom zartesten Gelblich-Rosa bis zum dunkelgesättigten Post- oder Ziegelrot fanden sich vor und zwar, wie Schmidt richtig angiebt, unabhängig von der Grösse der Zellen, und wie ich hinzufügen kann, auch unabhängig vom Alter des Kernes. Neben hellen, jungen Gigantoblasten fanden sich helle alte, dunkle alte und dunkle junge Gigantoblasten, und neben dunklen alten Normoblasten fanden sich dunkle junge, helle junge und helle alte Normoblasten. Ebenso fanden sich kernlose Blutscheiben jeglicher Grösse und Färbung. Vermisst wurden indess derartig mattgelbe, keine Spur rötlichen Tones enthaltende Blutkörperchen, wie sie bei unseren Schnittpräparaten beschrieben worden sind; auch zeigte sich durch Vergleichung, dass, obwohl doch mit derselben Farbmischung gefärbt war, im Schnitt die dunklen Blutkörperchen ein mehr rötliches Gelb im Grossen und Ganzen angenommen hatten, während hier, sowohl bei den hellen, wie bei den dunklen, die roten Farbentöne vorwogen, denen nur mehr oder weniger Gelb beigemengt war. Im Anfang war eine Unterscheidung von grosskernigen, mattgefärbten Gigantoblasten und verschiedenen Arten farbloser Blutkörperchen häufig recht schwierig; ein näheres Studium der Kernformationen und Granulationen schützte indessen bald vor Verwechslung. Die Kerne zeigten, wie in den Schnittpräparaten, unabhängig von Grösse und Färbung der Zellkörper, aber abhängig vom Alter der Zellen, alle Uebergänge der Färbung, vom tiefsten Schwarz bis zartesten Bläulichgrau.

Auffällig war es nun schon bei dieser schwächeren Vergrösserung, dass sowohl am Rande wie im Innern von tiefdunkel gefärbten Kernen sich sehr häufig bei genauer Betrachtung hell gefärbte Partien, ja selbst farblose Lücken fanden, so dass sehr wohl, wenn man sich daran erinnerte, durch die wenigen zurückgebliebenen dunklen Partien ein Vergleich mit den von Neumann beschriebenen Kernresten nahegelegt werden konnte. Man sah z. B. häufig innerhalb einer helleren bläulichen Kernstelle einzelne wenige, tiefschwarz gefärbte, unregelmässig angeordnete Körnchen. Ein naiv denkender und vorurteilsloser Beschauer, dem es mehr darum zu thun ist, ob Kerne in roten Blutkörperchen überhaupt vorhanden, als wie dieselben beschaffen sind, könnte in Anbetracht der vielen anderen, gleichmässig gebauten und gefärbten Kerne solche, wie die eben beschriebenen,

entweder ganz übersehen, oder mit gewissen kleinen und unvermeidlichen Unregelmässigkeiten der Färbung in Zusammenhang bringen und daher gar nicht der näheren Betrachtung für wert erachten. Ich gestehe, dass es mir im Anfang genau so erging, als ich nur darauf aus war zu untersuchen, ob und wie weit Kernausstossung stattfindet, und ich noch nicht von den Arbeiten Neumann's über den Kernschwund in Blutzellen und den der anderen Autoren über den Kernschwund überhaupt Kenntnis genommen hatte. Während ich früher in meinen Präparaten vergeblich nach überzeugenden Bildern für Kernausstossung gesucht hatte, unterzog ich nunmehr diese früher nicht beachteten Kerne einer etwas genaueren Untersuchung betreffs etwaigen Kernschwundes.

Bei Anwendung von Oelimmersion fand sich nun, dass die sich jetzt darbietenden Bilder zwar nicht mehr einen Kernzerfall erkennen liessen, wie man sich ihn nach Neumann's Beschreibung vorstellen musste, wohl aber, dass sie bis in die feinsten Einzelheiten den Schilderungen und Abbildungen entsprachen, die die jüngsten Forscher auf dem Gebiet der Kerndegenerationen von Kernzerfall und Kernschwund gegeben haben. Nunmehr stand es für mich fest, dass einzig nur auf diese Weise sich der Prozess der Entkernung, die Metaphase der Erythroblasten zu Erythrocyten vollzieht. Bevor ich indess eine nähere Beschreibung des Befundes gebe, erübrigt es noch für die zu Unrecht mit der Kernausstossung in Beziehung gebrachten freien Kerne die ihnen zukommende Erklärung zu geben.

Es ist oben bereits erörtert, dass, wenn Rindfleisch nicht an frischen Präparaten Kernausstossung sinnlich wahrgenommen und somit die physiologische Möglichkeit eines vorher gänzlich unbekannten biologischen Vorganges gewissermassen ad oculus demonstriert hätte, wohl kaum jemand ohne Voreingenommenheit und Zwang in geeignet hergestellten Trockenpräparaten irgend etwas gefunden hätte, was berechtigen könnte, eine Kernausstossung anzunehmen. Nie hat, soviel mir bekannt, jemand im fixirten Trockenpräparat einen Kern im Augenblick des Austritts aus einem dabei unverletzt bleibenden Erythroblasten gesehen. Bleiben einzig und allein die freien Kerne. Der Umstand, dass sich Kerne „frei“ finden von derselben Art wie die in den Blutzellen befindlichen, verleitete zu der Annahme, dass dieselben durch Ausstossung aus dem Zellinnern befreit seien, da man derartiges seit und infolge Rindfleischs Publikation für möglich hielt und man daher auf den Befund von den Kern im Austritt zeigenden Uebergangsbildern im Trockenpräparat verzichten zu können glaubte. Und doch ist es eigentlich unzulässig, ohne sich auf Uebergangsbilder stützen zu können, einen derartigen Schluss zu wagen. Für die Gigantoblasten mit ihren meist jugendlich strukturierten hellgefärbten Kernen nahm auch bald Ehrlich

intraglobuläre Kernresorption an, da Gigantoblasten mit alten strukturlosen Kernen zu den Ausnahmen gehören, sich aber junge, freie Gigantoblastenkerne nicht auffinden liessen, welche die Bildung von den sich zahlreich findenden Gigantocyten wahrscheinlich machen konnten. Für Normoblasten behielt auch er Kernausstossung bei. Schon diese prinzipielle Differenz zwischen doch nur graduell unterschiedenen Gebilden musste den Skeptiker frappieren. Es findet sich keine natürliche Grenze, wo Normoblasten aufhören, Gigantoblasten anfangen, und doch sollte die Natur zur Erreichung ein und desselben Zieles sich zweier, gänzlich entgegengesetzter Wege bedienen, der Entfernung des ganzen Kernes aus der Zelle und des molekularen Zerfalles und Resorption innerhalb der Zelle. Und wie wollte man sich die vielen Widersprüche erklären? Gigantoblasten mit senilem Kern sollen, wie Rindfleisch und Engel annehmen, nicht zu Gigantocyten werden, und doch berechtigt durchaus nichts zu dieser gänzlich unbewiesenen Vermutung. Die freien Kerne, die aus alten Normoblasten ausgestossen sein sollen, unterscheiden sich in nichts von senilen Gigantoblastenkernen, liegen häufig genug auch neben kernlosen Gigantocyten. Dennoch würde sogar bei Zellen ein und derselben Grösse zweierlei Art der Entkernung bestehen und selbst, wenn man wirklich annehmen wollte, dass nur junge Gigantoblasten, und zwar durch Kernresorption, und nur alte Normoblasten, und zwar durch Kernausstossung, zu Erythrocyten werden sollen, so spricht schon die verhältnissmässig geringe Anzahl der sich findenden freien Kerne nicht zu Gunsten der Kernausstossung. Selbst wenn man, wie Schmidt, annehmen wollte, dass sie ausserhalb der Zelle zu Grunde gingen, müssten sich unter tausenden von kernhaltigen und kernlosen Blutkörperchen doch immer noch mehr wie zwei oder drei freie Kerne finden lassen. Rindfleisch und Engel lassen nun ihre freien, im Blut zirkulierenden Kerne sich mit neuen Protoplasmamassen umgeben und so wieder zu normalen Blutkörperchen werden. Engel bildet solche Normoblasten mit jugendlichen Kernen ab, Rindfleisch hat die Struktur seiner Kerne nicht beschrieben; aber Engel sowohl wie Rindfleisch haben durch eine das physiologische Gehaben der Blutkörperchen schädigende Behandlung Kunstprodukte zu sehen bekommen. Erstens sind, worin ich mit Schmidt und Ehrlich übereinstimme, nur senile, freie Kerne zu finden; zweitens, wenn der klassische Versuch, auf den sich die Lehre vom Kernschwund gründet, erwiesenermaassen nicht natürliche, sondern künstliche, nicht physiologische, sondern pathologische, nicht vitale, sondern postmortale Verhältnisse zur Anschauung gebracht hat, wenn also überhaupt im Zelleben Kernausstossung nicht vorkommt, so fällt damit auch

jede Berechtigung, die freien Kerne in Deckglaspräparaten auf Kernausstossung zurückzuführen, und wo andere Befunde eine solche mit grösserem Recht als solches die „freien Kerne“ thun, wahrscheinlich machen könnten, wie z. B. bei Engel, da wird man nicht fehlgehen, wenn man Kunstprodukte vermuthet.

Gänzlich unhaltbar ist auch die Behauptung, dass sich diese senilen freien Kerne durch Zunahme ihres geringen Protoplasmares zu ganzen Blutzellen ergänzen sollen; einmal ist es unwahrscheinlich, dass senile Kerne entwicklungsfähig sind, dann aber würden senile Normoblasten auf zweierlei Art, aus jungen Normoblasten und alten freien Kernen gebildet werden. Schliesslich würden Normoblasten überhaupt nicht nur im betreffenden hämatopoetischen Organ, sondern auch in der Zirkulation „von sich aus“ durch Karyokinese, und durch eine Art freier Zellbildung aus freien Kernen entstehen.

Gerade die kontinuierliche Reihe von Bildern, aus welchen man die Ergänzung der senilen freien Kerne zu ganzen Zellen schliessen zu können glaubt, soll mir dazu dienen, für die Herkunft der freien Kerne, nachdem sie nunmehr nicht aus Erythroblasten ausgestossen sein können, eine plausiblere Erklärung zu finden. Aus Zellen und wahrscheinlich vielleicht auch nur aus Normoblasten stammen sie allerdings her, aber nicht dadurch, dass sie sich von ihrem Zellplasma getrennt haben, welches nunmehr als kernfreies Blutkörperchen weiter vegetiert, sondern dadurch, dass das Protoplasma durch eine Art molekulären Zerfalles nach und nach von ihnen geschwunden ist. Nicht einem allgemein verbreiteten physiologischen Vorgang verdanken sie ihre Existenz, sondern einem relativ seltenen pathologischen Vorgange, wodurch auch für ihr wenig zahlreiches Vorkommen eine Erklärung gefunden ist. Mit anderen Worten: von freien Kernen zu zelligen Gebilden, welche dieselbe Art Kerne euthalten, besteht eine kontinuierliche Reihe von Uebergangsstufen. Wegen der Altersdegeneration der Kerne ist aber eine Entstehung der Zellen aus diesen, eine aufsteigende Reihe ausgeschlossen; ist also nur noch eine absteigende Reihe möglich, eine allmähliche Involution der Zellen zu freien Kernen. Die freien Kerne sind also nicht der Ausgangspunkt einer Entwicklungsreihe, der Ursprung neuen Lebens, sondern der schliesslich übrig bleibende Rest einer degenerirenden, absterbenden Blutzelle. Wenn man die Bilder, welche die Entwicklung von freien Kernen zu Normoblasten veranschaulichen könnten, betrachtet, so fällt einem erstens die relative Grösse und Unregelmässigkeit des Kernes und zweitens eine eigentümliche Färbung des relativ geringen und unregelmässig um den Kern angeordneten Protoplasma auf. Nie habe ich so kleine und gleichmässig runde Kerne als freie vorgefunden,

wie man sie innerhalb der gewöhnlichen Normoblasten antrifft, so dass eigentlich schon auf Grund dieser Thatsache allein der Schluss unberechtigt ist, dass zur Entkernung ohne weiteres die Kerne ausgestossen werden. Da aber, wie gesagt, kleine, runde, freie Kerne sich nicht finden lassen, wohl aber, ebenso selten wie die grossen unregelmässigen, freien Kerne, gewisse unregelmässig gestaltete Zellen mit grossen, den freien homologen, unregelmässigen Kernen, so werden wohl die freien Kerne mit diesen letzteren Zellen in Zusammenhang stehen, und zwar nicht aus ihnen ausgestossen, sondern, wie die sich findenden Uebergangsstufen beweisen, durch Schwund des Protoplasma aus ihnen entstanden sein.

[Uebrigens sind auch diese „freien Kerne“, soweit wie ich gesehen habe, nie gänzlich frei von einer geringen Spur ihnen an irgend einer Stelle noch anhaftenden Protoplasmas. Dass in den Schnittpräparaten, wie oben erwähnt, die Kerne absolut „frei“ waren, beruht jedenfalls auf der Schrumpfung durch das Fixativ.]

Wenn man solche, den freien Kernen vorausgehende Stadien betrachtet, wie sie in verschiedenen Typen auf Tafel III C, b—d abgebildet sind, so drängt sich einem geradezu die Aehnlichkeit dieser verkümmerten Zellen mit gewissen, unter dem Namen „Corps résiduels“ in der Litteratur bekannten Gebilden der Geschlechtsdrüsen auf. Wie Flemming und Hermann an Salamandra, O. Hertwig an Ascaris, Wasielewski experimentell auch an Säugetieren für die Geschlechtszellen festgestellt haben, so handelt es sich sicherlich auch hier beim Blut um Zellen, die infolge schädlicher Einflüsse, ohne ihre Umwandlung zu Erythrocyten durchmachen zu können, von einem Rückbildungsprozess ereilt wurden. Die Degeneration des Kernes zu einem homogenen, strukturlosen, sich intensiv färbenden Nukleinklumpen ist für das Blut wenigstens an und für sich noch nicht pathologisch, sondern eine blosse physiologische Alterserscheinung; altern doch normaler Weise die meisten Normoblasten, bevor sie sich zu Normocyten umwandeln. Wir werden weiter unten noch von den Degenerationen der Kerne zu handeln haben und zeigen, dass dieselben bei Erythroblasten unabhängig von Degeneration des Zellplasma sich finden, dass Kerndegeneration kein Ausdruck für einen pathologischen Zustand der Zelle ist. Wohl aber ist pathologisch jede Degeneration des Cytoplasma, wie es sich unter anderem durch progressive Massenabnahme im Verhältnis zum Kern, durch Schrumpfung und Schwund zu erkennen giebt. Infolge von Substanzverlusten wird die Gestaltung des Zellplasmas sowohl im Grossen und Ganzen eine unregelmässige, als auch zeigen sich in seinem Innern kleine und kleinste, Vakuolen ähnliche lichtere Stellen, sodass die vorher homogen erscheinende Zelle

nummehr ein höckeriges Aussehen annimmt („Plasmorrhaxis“). Durch Einlagerung unzähliger, vielleicht von dem degenerierten Kern herstammender, abgesprengter und isoliert färbbarer Chromatinpartikelchen wird der Zelleib nunmehr ganz feinkörnig und weist insofern ein abweichendes „polychromatophiles“ Tinktionsverhältnis auf, als er nun nicht mehr bloss zu sauren, sondern auch zu basischen Farbstoffen eine Affinität bezeigt, so dass bei gleichzeitiger Einwirkung von Hämalan und unserem sauren Farbgemisch auf den an Hämoglobin verarmten Zellkörper eine diffuse, zarte Lilafärbung zu stande kommt (v. Tab. III C), („chromatische Form der Blutnekrobiose“¹). Es dürfte dieser Vorgang wohl ein ganz ähnlicher sein, wie er von Ehrlich²) am Diskoplasma der Erythrocyten beobachtet und in den Lehrbüchern als anämische Degeneration des Stroma beschrieben ist. Auch Ehrlich bringt den Vorgang mit einer Verarmung an Hb in Zusammenhang, wobei sich eine in Hämatoxylin oder Methylenblau färbbare Substanz allmählich in dem Stroma ablagern soll, ein Prozess, den er einer Art von Coagulationsnekrose verwandt erachtet und als Zeichen vorzeitiger Senescenz infolge schlechter Ernährungsverhältnisse durch das Serum betrachtet.

Dafür, dass diese anämisch degenerierten Blutscheiben etwa aus degenerierten Blutzellen durch Entkernung hervorgehen könnten, spricht keine Beobachtung.

Wie ich glaube, ist nunmehr eine ausreichende und eindeutige Erklärung für den Ursprung der freien Kerne beigebracht worden. Da die Herkunft derselben somit eine eigene ist und nicht auf Kernausstossung beruht, da ferner zwingende Gründe nicht vorliegen, aus dem blossen Vorhandensein von freien Kernen auf Kernausstossung zu schliessen, da ferner die wenigen freien Kerne die weite Verbreitung der Entkernung und Kernlosigkeit nicht erklären, da ferner kein principieller Unterschied zwischen Normoblasten und Gigantoblasten bestehen kann, Entkernung aber sicher auch durch Kernschwund vorkommt, die Natur sich zu einem Zweck aber wohl nie zweier Mittel, zumal bei derselben Art von Zellen, bedient, da schliesslich, was die Hauptsache ist, unter natürlichen Verhältnissen Kernausstossung überhaupt nicht vorkommt: so liegt nunmehr kein Grund vor, neben dem von mir thatsächlich beobachteten Kernschwund innerhalb der Zelle auch noch eine Entkernung durch Kernausstossung anzunehmen³).

1) cf. O. Israel, Virch. Arch. CXXIII., Berl. klin. Wochenschr. 1894, No. 11, S. 257. Maragliano u. Castellino, Rivista clinica IV., Berl. klin. Wochenschr. 1892, No. 31.

2) Farbenanalyt. Unters., S. 96—98 u. 119.

3) Dies alles gilt selbstverständlich nur für normales embryonales Blut. Unter pathologischen Verhältnissen, z. B. bei Leukämien, stösst man auf eine Unzahl freier

Zur bequemereren Schilderung meiner Beobachtungen dürfte es angebracht sein, in Kürze das bis jetzt über Kernschwund Bekannte zusammenfassend vorzuführen.

Ebenso wie Degenerationen des Zellprotoplasma, Plasmorrhaxis und Plasmolysis, chromatische und morphologische Formen der Zellplasmanekrobiose, wurden auch die Degenerationen des Kernes, besonders der sich daran anschliessende Kernschwund, kenntlich an der Unmöglichkeit, durch Färbmittel den Kern sichtbar zu machen (Litten und Orth), bislang nur bei pathologischen Störungen des Zelllebens beobachtet. Ich erinnere nur an das Stadium der Körnchenkugel bei nekrobiotischer Atrophie durch Fettmetamorphose, ferner an die sogenannte Coagulationsnekrose von Weigert und Cohnheim bei Diphtherie, Infarkt, Typhusschorf, Aetzungen u. s. w.

Der erste, der seine Aufmerksamkeit auf die feineren, bei diesem Prozess vorkommenden Einzelheiten richtete und gewisse sich zeigende Hauptunterschiede zum Einteilungsprinzip erhob, war Klebs¹⁾: er unterscheidet zwei Formen des Kernschwundes, die Karyorrhaxis, d. h. den Zerfall des Kernes in Chromatinkörner, die sich frei im Zellplasma finden, und die Karyolysis, die Lösung des Chromatins, woher das Abblassen und die schliessliche Unmöglichkeit der Färbung stammt.

Flemming²⁾ findet, dass mechanischer Zerfall und chemische Umsetzungen sich gewöhnlich gleichzeitig und neben einander vorfinden und fasst demnach die im Zellkern vor sich gehenden Degenerationsvorgänge unter dem Ausdruck Chromatolyse zusammen.

Pfitzner³⁾ unterscheidet wiederum zwei Formen von Kerndegeneration, die morphologische und die chemische Dekonstitution. Erstere besteht darin, dass hauptsächlich die Form und Anordnung des Chromatins sich ändert, indem das feine Gerüstwerk desselben zu groben Abschnitten zusammenfliesst, so dass der Kern aus zusammengeballten Haufen grösserer und kleinerer Chromatinklumpen zu bestehen scheint (senile Atrophie), welche später in getrennte Bröckel zerfallen und resorbiert werden. Die chemische Konstitution besteht darin, dass

Kerne. Diese können allerdings auch durch chromatische Degeneration des Zellplasma infolge der schlechten Ernährungsverhältnisse durch das dyskrasische Serum frei geworden sein, aber es hindert auch nichts, anzunehmen, dass hier Plasmolyse, morphologische Degeneration und Kernausstossung durch das verdickte Plasma stattgefunden hat. Trotz der grossen Anzahl der Kerne aber verdanken die kernlosen Scheiben des leukämischen Blutes ihre normale Entstehung intracellulärem Kernschwund.

1) Allg. Pathologie. II. S. 12 u. 243.

2) Arch. f. Anatomie u. Entwicklungsgeschichte. 1885.

3) Virch. Arch. CIII. 1886.

die Substanz des Chromatins zu Grunde geht, schwindet und daher der Kern immer weniger färbbar wird.

Hermann¹⁾ teilt mit, dass bei der Degeneration die safranophile Kernsubstanz sich vermehrt auf Kosten der gentianophilen. Er konstatierte das mittels des Dreifarbgemischs (Safranin, Gentianaviolett, Orange) an in Platinchloridosmiumessigsäure fixierten und mit Holzessig gebeizten Präparaten.

M. Heidenhain²⁾ macht auf eine Art von Kernknospung als Degenerationsvorgang aufmerksam; indem so eine direkte Teilung und Fragmentation vorgetäuscht wird, entsteht Vielkernigkeit durch Nebkerne, wie sie Lukjanoff, Gaule, Ogata, Stolnikow, Platner, Nussbaum, Frenzel, sowie Cornil, Demarbaix und Denys beschrieben haben.

Stoehr³⁾ beschreibt das Auftreten blasiger Vakuolen im Kern als eine Form der Kerndegeneration.

Arnold⁴⁾ unterscheidet drei Formen: erstens die nukleäre Degeneration mit Umordnung des Chromatins. Das Chromatin zieht sich nach verschiedenen Stellen des Kerngerüsts zurück und stellt so in dem Kern gelegene, rundliche und eckige, grössere und kleinere, sich intensiv färbende Gebilde dar, die weiterhin sich verkleinern und schwinden, während auch an der Kernmembran Auflösungserscheinungen sich bemerkbar machen. Eine solche Anhäufung von Chromatin kann sich auch an der Kernmembran vollziehen; es entstehen dann kugelige, dreieckige oder halbmondförmige Verdickungen, welche durch dunkle Brückchen verbunden sein können. Stets findet Volumabnahme des Kerns statt.

Zweitens einfacher Kernschwund ohne Umordnung des Chromatins. Der Kern wird kleiner und heller, die Fäden und Körner in seinem Innern kleiner, die Kernmembran dünner, oder der Kern zeigt stellenweise Unterbrechungen seiner Konturen, sieht wie angenagt aus und schwindet allmählich ganz.

Drittens degenerierte Kernteilungsfiguren, wie solche auch Raum und Steinhaus beschreiben.

Die letzten Untersuchungen auf diesem Gebiete rühren von Schmaus⁵⁾ her, der, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der soeben genannten Autoren und an der Hand eigener Beobachtungen, eine sehr specialisierte Einteilung der verschiedenen Erscheinungen

1) Anat. Anzeiger. 1888.

2) Festschr. f. Kölliker.

3) Zieglers Beiträge XI.

4) Arch. f. mikrosk. Anatomie, XXX, 1887.

5) Virch. Arch. CXXXVIII, 1895, Supplementband.

der Kerndegeneration entwarf. Vor allem kommt er auf Grund vieler vergleichender Beobachtungen zu der Erkenntnis, dass es häufig überaus schwierig ist, zu entscheiden, ob ein Kernbild einem Stadium progressiver oder regressiver Metamorphose entspricht, ob Anaphase (beginnende Kernteilung), oder Kataphase (beginnender Kernzerfall) vorliegt. So leicht es ist, die Extreme auseinander zu halten und richtig einzuordnen, so wird dies schier zur Unmöglichkeit bei dazwischen liegenden Formen, die nur erst noch geringe Abweichungen von der Norm aufweisen. So kam es, dass er Bilder von mehrkernigen Zellen, die andere Autoren auf Teilungserscheinungen zurückführen, konstant auf Kerndegeneration durch extranukleäre Chromatinknospung zurückführt¹⁾. Ferner giebt er zu, dass die von ihm geschaffene Nomenklatur nur einer äusserlichen und künstlichen Klassifikation nach dem grade sich darbietenden Bilde, aber nicht nach dem dasselbe verursachenden Prozesse, d. h. morphologischen und nicht genetischen Gesichtspunkten entspricht, insofern als es unmöglich ist, die verschiedenen Erscheinungsformen genau zu rubrizieren, da die denselben zu Grunde liegenden Prozesse fast nie einzeln, sondern stets miteinander verbunden und in den verschiedenen Fällen nur quantitativ, der Intensität nach, verschieden auftreten.

Schmaus unterscheidet nun:

I. Form der Kerndegeneration mit Ausgang in Karyorrhexis:

A. chromatokinetische Prozesse:

1. innerhalb der Kernwand, intranukleär:

a) mit Hyperchromatose:

α) Ansammlung und Niederschlagung des Chromatins an der Kernoberfläche, Imprägnation der Kernmembran (s. Arnold) = Kernwandhyperchromatose,

β) Umlagerung und Verdichtung der Chromatinstruktur im Innern des Kernes. Ein zentraler Nukleolus zeigt radiäre Ausstrahlung nach der Kernwand = Gerüsthyperchromatose,

γ) Totalhyperchromatose:

α) Kernwand- + Gerüsthyperchromatose,

β) Kerne unregelmässig mit dicht aneinander gelagerten Körnchen durchsetzt;

b) mit Oligochromatose:

Kerne hell, wenig Fäden; der Nukleolus mit der Wand

1) Die Vielkernigkeit der multinukleären Leucocyten entsteht durch Einschnürungen des alternden Kernes und spätere Abschnürung. Die Vielkernigkeit der Riesenzellen, z. B. im Tuberkel, durch indirekte Teilung des Kernes bei gehinderter Teilung des Zellplasma.

nur durch ein oder wenige Bänder verbunden, welche derselben mit breitem Fuss aufsitzen. Nukleolus rund, kolben- oder lanzettförmig;

2. ausserhalb der Kernwand, extranukleär:

- a) mit Zerfall des Kernes in Chromatinkörnchen, die durch Versprengung oder Wanderung zu einer Infiltration des Cytoplasma führen,
- b) mit Kernwanddegeneration, welche durch Kernsprossung und Knospung Paranuclei entstehen lassen,
- c) ¹⁾ Vielkernigkeit als Folge atypischer und heterotypischer Mitosen (Flemming, Hansemann), wobei aberrierte Chromosomen Nebenkerne bilden oder die Mitose überhaupt verklumpt.

B. Degeneration des achromatischen Kerngerüsts:

Kernwand sieht wie angenagt aus, Kernkontur unterbrochen.

II. Form der Kerndegeneration mit Ausgang in Pyknose:

Selbständig oder hervorgegangen aus Totalhyperchromatose durch Verdichtung:

- 1. Kern schrumpft, verkleinert sich, färbt sich gleichmässig intensiv unter Verlust seiner Struktur (senile Atrophie, Pfitzner),
- 2. Kern gross, unregelmässig, eckig, gelappt, eingekerbt, mit zackigen Fortsätzen²⁾,
- 3. Auftreten von Vakuolen im verklumpten Kern,
- 4. maulbeerartige, netz- und wabenförmige Kerne.

III. Ausgang der Kerndegeneration in Chromatinschwund durch Quellung und Auslaugung.

Der Kern ist klein und blass, sieht aus wie ein Bläschen, eine Vakuole im Cytoplasma, da sich die achromatischen Substanzen verdichtet haben und nur schattenhafte Umrisse zeigen. Findet sich auch an abgesprengten Chromatinresten.

Vergleicht man nun die bis dato über Kernschwund gemachten Erfahrungen mit dem von uns beim Blut erhobenen Befund, so fällt ein Unterschied, allerdings bei der Kontinuität aller Lebenserscheinungen, nur gradueller Natur auf, insofern, als es sich hier nicht um pathologische, sondern physiologische Verhältnisse der Zelle handelt. Der Kernschwund ist hier ein physiologischer, ein normaler Vorgang im Leben der Blutzelle und kein Symptom des Absterbens oder gar postmortalen Prozesse. (Ueber die pathologische Degeneration der

1) Vom Verf. an dieser Stelle eingefügt.

2) cf. die Beschreibung der freien Kerne auf S. 73 u. 74.

Blutzellen ist oben gelegentlich der freien Kerne abgehandelt worden.) Früher hatte man sich gewöhnt, da Zelltod stets mit Kernschwund bzw. Kerntod verbunden angetroffen worden war, den letzteren als Ausdruck für ersteren anzusehen, zumal, wie bekannt, Zelleben ohne Zellkern nicht gedacht werden kann. In unserem Falle jedoch handelt es sich um eine blosse Degeneration des Zellkernes, die keineswegs unbedingt auch mit einer solchen des Zelleibes verbunden ist, wenn schon die entkernte Zelle als Scheibe nur eine kurze Frist von höchstens 4 Wochen fortzuvegetieren im Stande ist.

Wir würden demnach von jetzt an folgende Arten des Kernschwundes zu unterscheiden haben:

I. Pathologischer:

- a) postmortal, als natürliche oder artifizielle cadaveröse Erscheinung,
- b) eigentlich pathologisch als Ausdruck natürlicher oder artifizieller Nekrose und Nekrobiose.

II. Physiologischer:

- a) funktionell verbunden mit Tod der Zelle, z. B. Verhornung epidermoidaler Gebilde,
- b) ohne gleichzeitigen Tod der Zelle, z. B. die roten Blutkörperchen der Säugetiere.

Ferner ist zu bemerken:

Der Poikilocytose als morphologischer Form natürlicher und artifizieller Nekrobiose der roten Blutscheiben würde wohl entsprechen:

die (von Rindfleisch beobachtete) mit Deformationen einhergehende Plasmolysis der Blutzelle, die schliesslich Kernausstossung verursacht, und

der anämischen Degeneration oder chromatischen Form der Nekrobiose roter Blutscheiben:

die mit polychromatophiler Entartung des Zellplasma einhergehende Plasmorrhaxis der Blutzellen, welche zur Entstehung von freien Kernen führt.

Wir haben gesehen, dass Kerndegeneration, d. h. intracellulärer Kernschwund (Karyorrhaxis und Karyolysis) und die dadurch verursachte Entstehung entkernter Zellen das Ergebnis pathologischer Prozesse vitaler oder postmortaler, natürlicher oder artifizieller Art ist, und dass die einzige physiologische Ausnahme repräsentiert wird von den kernlosen roten Blutscheiben.

Ebenso sehen wir, dass Plasmadegeneration (Plasmorrhaxis und Plasmolysis) und die dadurch hervorgerufene Entstehung freier Kerne nur unter pathologischen, nekrobiotischen oder kadaverösen Verhältnissen vorkommt.

Aber auch hierfür, wenigstens für die Entstehung „freier“ Kerne durch eine Art plasmorrhektischen Zellkörperschwundes lässt sich eine physiologische Analogie herbeiziehen, die Entstehung der Spermatozoën aus Spermatiden.

Was an der von Schmaus gegebenen Einteilung gegenüber den früheren auffällt, ist, dass er erstens die morphologische Form der Kerndekonstruktion Pfitzner's in die beiden Prozesse, der Pyknose und Karyorrhesis, zerlegt und die chemische Karyolyse als einen den morphologischen Formen nicht koordinierten Prozess auffasst, sondern sie als den Ausgang der morphologischen Formen betrachtet. Während man früher die zwei allein bekannten Formen der Karyorrhesis und Karyolyse mit Flemming nur als zwei verschiedene Erscheinungsformen ein und desselben kernzerstörenden Prozesses, der Chromatolyse, anzusehen genötigt war, ist man jetzt zu einer solchen Annahme nicht mehr gezwungen. Als nämlich früher sich chemische und morphologische Form als etwas prinzipiell Verschiedenes schroff gegenüber standen, war es nicht einzusehen, wenn man nur die typischen, reinen Formen ins Auge fasste, warum von zwei unter den gleichen Bedingungen stehenden Blutzellen die eine gerade dem einen und die andere dem anderen Prozess anheimfiel; erst Flemming's Beobachtung, dass die typischen, extremen Formen die Ausnahme bilden, die meisten Kerne jedoch den Effekt beider Prozesse gleichzeitig miteinander verbunden an sich aufweisen, beseitigte die Schwierigkeit. Auch für die Karyorrhesis im engeren Sinne von Schmaus, d. h. für die morphologische Dekonstruktion nach Abtrennung der pyknotischen Form seniler Atrophie Pfitzner's, gilt die von Flemming gemachte Erfahrung; nur in den seltensten Fällen ist sie frei von Karyolyse anzutreffen: meist stösst man auf Bilder, welche nur durch das gleichzeitige Wirken beider Prozesse zu erklären sind. Je nach dem früheren oder späteren Hinzukommen der Karyolyse zur Karyorrhesis, d. h. je nach dem im Moment gerade bestehenden Ueberwiegen des einen Prozesses über den andern werden Bilder der mannigfachsten Gestaltung zur Beobachtung kommen, so dass, wenn man für jede sich darbietende Kernfigur eine besondere Rubrik im Schema einrichten wollte, man eine Unzahl Gruppen schaffen müsste und doch nicht im Stande wäre, wegen der zwischen den einzelnen zu einander überleitenden Uebergangsformen eine scharfe Einordnung durchzuführen. Von diesem Gesichtspunkt aus möchte ich z. B. glauben, dass die von Schmaus besonders unterschiedene Form der Obligochromatose I. A 1 b Bilder betrifft, bei denen die Karyolyse über die Karyorrhesis überhand genommen hat und dass II 3 das Auftreten von Vakuolen im verklumpten Kern die beginnende Karyolyse an pykno-

tischen Kernen veranschaulicht. Ebenso ist zu bemerken, dass auch sonst auf irgend eine Weise entstandene Nebenkernkerne gerade so, wie ganze Mitosen oder abgesprengte Chromosomen, verklumpen können, und dass auch an diesen verklumpten Nebenkernen Karyolyse eintreten kann, so dass sich die verschiedenen Formen der Kerndegenerationen in der mannigfachsten Weise miteinander komplizieren können, und kernlose Blutscheiben nicht nur aus normalen jungen oder alten Blutzellen, nicht nur aus gestörter Karyokinese hervorgehen können, sondern überall aus jeder Phase des Kernlebens, die von der Karyolyse ereilt wird.

Es ist nämlich die Pyknose mit ihren kleinen, atrophischen, runden, intensiv gefärbten und strukturlosen Kernen der natürliche Ausdruck des Alters von Zelle und Kern, wie Pfitzner bewiesen hat, d. h. also einer physiologischen Form regressiver Metamorphose, einer Katabiose des Kernes, insofern als das Alter, im Gegensatz zur Jugend, einen Regress, selbst ein Pathos, aber per se noch keine pathologische Anomalie bedeutet. Dagegen findet sich die eigentliche, intranukleäre, chromatokinetische Karyorrhexis fast ausschliesslich an grossen, jugendlichen Kernen, stellt aber selbstverständlich nicht den physiologischen Ausdruck der Jugendlichkeit, der Progression und Anaphase dar, sondern ist in ihrer Gerüstdekonstitution des normalen Kernes, Ausdruck der Kataphase, eine wirkliche pathologische Form regressiver Metamorphose; nicht das Altern, sondern das Absterben eines jugendlichen Kernes tritt auf diese Weise in die Erscheinung. Es ist also die Karyorrhexis ein dissimilatorisch-nekrobiotischer Prozess des Kernes.

Physiologische Altersdegeneration der Zelle fällt zusammen mit der Pyknose des Kernes; pathologische Degeneration der Zelle beruht in der oben geschilderten Plasmorrhexis und führt zu freien Kernen.

Man muss nun in Erwägung ziehen, dass Karyorrhexis, ebenso wie Pyknose, nur Formen der Kerndegeneration, aber an und für sich noch keinen Kernschwund repräsentieren; zwar führen sie beide gewöhnlich zum Kernschwund, aber erst dadurch, dass der Prozess der Karyolyse hinzutritt. Diese ist also nicht den beiden anderen Formen koordiniert, tritt also auch nicht, wie jene, allein und primär an einen normalen und gesunden Kern heran, sondern ergreift nur degenerierte Kerne, d. h. tritt nur verbunden mit oder sekundär nach karyorrhetischen und pyknotischen Prozessen auf. Wie schon oben erwähnt, ist die Karyolyse mit der Karyorrhexis fast stets verbunden, Pyknose findet man dagegen häufig selbständig, indem die Karyolyse erst später hinzutritt, so dass durch Karyorrhexis gewöhnlich auch schon der Kernschwund eingeleitet und deren notwendiges Ergebnis ist, während die Pyknose nur die spätere Möglichkeit eines solchen garantieren

kann. Dass indessen Kernschwund auch auf Pyknose fast stets folgt, beweist der Umstand, dass die Normocyten fast nur aus senilen Normoblasten hervorgehen.

Es folgt also aus alledem, dass nur alte oder kranke, d. h. physiologisch oder pathologisch degenerierte, lebensschwache Kerne schwinden können. Ob die Pyknose vielleicht auf Schrumpfung des Chromatius und Kerngerüsts durch Verlust des ernährenden Kernsaftes beruht, — was man aus der Zusammenballung zu einem strukturlosen Klumpen und Verkleinerung des Kernes schliessen könnte —, die Karyorrhexis dagegen vielleicht auf Zunahme und damit verbundener, die Ernährung störender Verdünnung des Kernsaftes beruht, womit eine Quellung des Kernes im ganzen sowie das mit Chromatokinese, (Umordnung des Chromatius zu der charakteristischen, karyorrhektischen „Radform“) einhergehende Auseinanderreissen seiner Struktur erklärt würde, sind ebenso bloss Vermutungen, wie die veranlassende Ursache dieser Ernährungsstörungen selbst unbekannt ist. Dagegen beruht der souveräne, den eigentlichen Kernschwund veranlassende Prozess der Karyolyse nicht, wie vielleicht die beiden anderen, auf physikalischen Vorgängen im Kern, bzw. im Kernsaft, sondern muss seine Erklärung von seinem Hauptmerkmal, der Abnahme der Färbbarkeit bis zur Färbungsunmöglichkeit hernehmen. Man erklärte die Karyolyse früher durch eine chemische Metamorphose des Nukleins, welches etwa, wie beim zu starken Fixieren, seine Färbbarkeit einbüssen sollte; nach Arnheim's¹⁾ Untersuchungen beruht sie dagegen auf einer Zustandsänderung des achromatischen Kerngerüsts, welches, unbekannt wodurch die Fähigkeit verloren hat, auf sich das Nukleïn festzuhalten; dieses wird aus dem Kern heraus ausgelaugt und ausgeschwemmt und findet sich als kleinste Partikelchen im Zellkörper zerstreut. Zurück bleibt das sich diffus und schattenhaft färbende achromatische Gerüst, bis schliesslich auch dieses verloren geht und nunmehr absolute Kernlosigkeit eingetreten ist.

Für das Verhältnis, in dem die drei Arten der Kerndegeneration zu einander stehen, hat sich mir ein etwas grober, aber wie ich glaube, anschaulicher Vergleich aufgedrängt: darnach würde die vollständig ausgebildete Pyknose als Nekrose des Kernes anzusehen sein, d. h. als ein die einfache Atrophie des Greisenalters abschliessender, plötzlicher Tod unter Bewahrung der äusseren Form. Die Karyorrhexis repräsentierte dann den nekrobiotisch-atrophischen Prozess des Absterbens eines kranken, jugendlichen Kernes, den allmählichen molekularen Zerfall unter Verlust der Strukturverhältnisse. Schliesslich wäre die

1) Virch. Arch. CXX. 1890.

Karyolyse als gangränöse Leichenerscheinung anzusehen. Wenn nun der abgestorbene Kern aus dem Zusammenhang mit der lebenden Zelle eliminiert ist, dann könnte man die Delle der kernlosen Blutscheibe als gewissermassen durch Narbenretraktion entstanden denken.

Ich möchte nun auf Grund der vorhin gegebenen Auseinandersetzungen eine geringfügige Modifikation des Schmaus'schen Schemas vorschlagen und an der Hand desselben kurz meine eigenen Beobachtungen folgen lassen. Da es sich um in keiner Beziehung neue Dinge handelt, ist eine nochmalige, ausführliche Beschreibung der verschiedenen Formen wohl überflüssig, zumal oben, gelegentlich der geschichtlichen Entwicklung der Lehre vom Kernschwund das hauptsächlichste bereits mitgeteilt ist und an den betreffenden Stellen nachgelesen werden kann. Ein Blick auf die beigegebenen Tafeln, die zwar nicht mit dem Zeichenapparat entworfen sind, für deren objektive Genauigkeit aber der Name des Zeichners bürgt, dürfte mich auch einer eingehenden Aufzählung aller Einzelheiten entheben, die in ihrem Nacheinander doch nie so anschauliche Vorstellungen erwecken kann, wie die unmittelbare sinnliche Wahrnehmung selber. Selbstverständlich war es unmöglich, sämtliche sich darbietenden Erscheinungsformen auf dem Papier festhalten. Nur eine Auswahl der besonders auffälligen Typen geben die Tafeln ziemlich vollständig und, wie ich glaube, in ausreichender Anzahl wieder. Da es mir einzig allein auf die Kernverhältnisse ankam, sind in der Auswahl auch nur diese als das allein Wichtige berücksichtigt worden und daher Grösse und Färbung der Zellen in den Zeichnungen in jedem einzelnen Falle zwar genau wiedergegeben, im grossen und ganzen aber nur als etwas Accidentelles anzusehen, da jede Kernerscheinung sich auch bei Zellen jeder Grösse und Färbung vorfindet und zwischen Kernform, Zellgrösse und Farbe somit alle möglichen Kombinationen vorkommen und auf den Tafeln hinzuzudenken sind. Ausserdem ist zu berücksichtigen, dass auf den Tafeln seltenere und häufige Formen unterschiedslos in gleicher Weise sich vorfinden. Das Betreffende findet sich gelegentlich der oben angestellten Betrachtungen über die Unterschiede der Gigantoblasten und Normoblasten.

Es findet sich nun:

I. reine Pyknose (Tab. II C).

A. Kerne klein und rund (a).

B. Kerne gross und unregelmässig (b und c).

II. reine intranukleäre Karyorrhexis mit Imprägnation der Kernwand, zentraler Anhäufung von Nuklein und radiären Verbindungsfäden zwischen beiden = Schmaus's Totalhyperchromatose I A 1 a γ α.

[Wegen der Erscheinung des optischen Querschnitts: „Radform“.]
(v. Tab. II D.)

III. Kombinationen mit Karyolyse.

A. Pyknose. Kern anfangs scheinbar durchlöchert, mit kleinsten Vakuolen versehen, wird allmählich bläschenförmig wie eine von einer dunklen, scharf konturierten Membran eingefasste grosse Vakuole; schliesslich schwindet auch das auf die Membran projizierte Nuklein, zurückbleibt nur der diffuse Schatten des achromatischen Kerngerüsts, bis auch dies schliesslich schwindet (v. Tab. III A, a—k) = Schmaus' II 3 u. 4, u. III.

B. Karyorrhexis. Ausgangsform ist die Radfigur, aus der durch Karyolyse fortgeschwemmt werden:

1. Stückchen von Speichen, einzelne ganze Speichen, schliesslich alle Speichen.
2. Das Chromatin am Reifen sowie auch ganze Stückchen des achromatischen Reifens (v. Tab. III B) = Schmaus' I A, 1 a α , β u. I A, 1 b u. I B.

IV. Kerndegenerationen, welche die Grenze der Kernwand überschreiten:

- a) Kernknospung: wurstförmige Kerne. Die Knospe kleiner als der Hauptkern.
- b) Direkte Teilung: der neue Kern ebenso gross wie der ursprüngliche.
- c) Doppel- und Mehrkernigkeit: Die verschiedenen Kerne gleich gross, die Verbindung mit dem Mutterkern aufgehoben.
- d) Kernsprossung: Dornartige Fortsätze an der Kernwand; vielleicht übrig gebliebene Verbindungsbrücken nach Schwund der abgeknospeten Paranuklei.

(V. Tab. III D sowie Tab. I B, 31—33 und 49—52.)

- e) Vielkernigkeit durch gestörte Mitosen und versprengte Chromosomen (v. Tab. III C).

- f) Infiltration des Cytoplasma durch infolge von Kerndegeneration abgesprengte, ausgewanderte oder ausgelaugte Chromatinpartikelchen. (V. Tab. II E und auch z. T. III B) =

Schmaus' I A 2 a, b.

Zwischen diesen verschiedenen, letztgenannten Formen finden nicht nur mannigfache Uebergänge statt, sodass Erklärung und Rubrizierung des Bildes äusserst schwierig ist, sondern sie kombinieren sich auch vielfach mit Karyolyse.

Es scheint Engel entgangen zu sein, dass die verschiedenen, in einem Blutpräparat vorkommenden Differenzen der Kernformen nur verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen des Kernlebens entsprechen und nicht auf prinzipiellen Unterschieden der Natur verschiedener Kerne beruhen. Ein normaler

junger ruhender Kern zeigt deutliche Kernstruktur, im Stadium der Anaphase karyokinetische Teilungserscheinungen, mit zunehmendem Alter, in der Katabiose wird er senilatrophiisch-pyknotisch, und beim Absterben in der pathologischen Kataphase degeneriert er karyorrhektisch und karyolytisch. Wo also Engel Metrocyten, Gigantoblasten und Normoblasten mit deutlich strukturierten Kernen solchen mit bläschenförmigen Kernen gegen übergestellt, hat es sich wohl einfach um eine Form intraglobulären Kernschwundes gehandelt, wie sie unserer Rubrik III A entsprechen würde (v. Tab. III A), so dass auch schon dadurch die von ihm angenommene Kernausswanderung überflüssig würde und sich wahrscheinlich anders erklärt, zumal karyolytisch degenerierte Kerne sicherlich nicht als lebenskräftige Normoblasten oder Leukocyten weiter existieren könnten. Auch wo er von seiner Beobachtung spricht, dass die achromatischen Kernsubstanzen kontinuierlich mit dem Cytoplasma zusammenhängen und bei der Färbung die gleichen sauren Farben annehmen, dürfte es sich wohl um karyorrhektische Erscheinungsformen gehandelt haben, entsprechend den bei uns auf Tab IID und IIIB dargestellten Bildern, wo durch die Lücken des degenerierten Kerngerüsts hindurch das Cytoplasma der dem Beschauer entgegengesetzten Seite durchschimmert. Soweit ich gesehen habe, färbte sich von Chromatin entblösstes achromatisches Kerngerüst sowie der Kernsaft matt und diffus mit Kernfarbe, wodurch die bläulichen Schatten in Tab. III A und der „Ton“ in karyorrhektischen Bildern (Tab. IIIB) hervorgehen.

Es ergibt sich nun aus unseren Präparaten, dass die Metaphase zu Erythrocyten durch Kernschwund erstens bei jeder Zellgrösse vorkommt und zweitens auch in jedem Alter der Zelle einsetzen kann. Hieraus nun sowohl wie auch aus dem gleichzeitigen Vorkommen von Erythrocyten jeglicher Grösse folgt, dass weder die kernhaltigen Blutzellen durch Wachstum oder Verkleinerung noch auch die kernlosen Scheiben durch Zunahme oder Verdichtung des Diskoplasma in einander übergehen. Denn entstünden Normoblasten aus Gigantoblasten, dann gäbe es nur Normocyten, umgekehrt nur Gigantocyten, wenn Gigantoblasten aus Normoblasten entstehen würden; ferner, da Kernschwund in gleicher Weise bei Normoblasten und Gigantoblasten beobachtet ist, wird die Annahme überflüssig, dass Normocyten aus Gigantocyten oder umgekehrt hervorgingen. Auch dass Schmidt angiebt, dass die embryonalen kernlosen Blutscheiben ungefähr dieselbe Grösse wie die roten Blutkörperchen Erwachsener einhalten, kann ich nach meinen Beobachtungen nicht bestätigen: die Gigantocyten entsprechen an Grösse den Gigantoblasten, aus denen sie hervorgingen, die definitiven Blutscheiben des extrauterinen Lebens sind bedeutend kleiner als die embryonalen Normocyten (v. Tab. IB 60 = Tab. III A l).

Wenn nun zugegeben werden muss, dass mit zunehmender embryonaler Entwicklung immer kleinere Blutzellen gebildet werden, so könnte man dies vielleicht in Zusammenhang bringen mit dem Umstand, dass zu den verschiedenen Zeiten auch verschiedene Organe als hämapoetische fungieren, so dass dieselben entweder verschiedene Arten von Blutzellen produzieren, oder aus den verschiedenen

Lokalitäten die Blutzellen erst in einem bestimmten Stadium der Reife, kenntlich an dem grösseren oder geringeren Reichtum an Protoplasma und Hb-Gehalt, in die Zirkulation gelangen. So z. B. könnte man annehmen, dass zwar in jedem Organ grössere und kleinere Zellen gebildet werden, in den Gefässendothelien und der Milz aber im Ganzen grössere und blässere Zellen als etwa in Leber und embryonalem Knochenmark, oder aber, dass aus den früher hämapoetisch funktionierenden Organen die Zellen in unreiferem Zustande in die Blutbahn gesandt würden als aus dem Knochenmark, und aus dem post-embryonalen Knochenmark überhaupt nicht mehr Zellen unter normalen Verhältnissen in die Zirkulation gelangten; treten aber bei Anämien kernhaltige Blutkörperchen aus dem Knochenmark ins Blut über, so sind diese viel kleiner wie die embryonalen Normoblasten und weniger zahlreich, weil länger und möglichst bis zur vollendeten Reife dort zurückgehalten. Das Auftreten von gewöhnlichen Normoblasten in der Zirkulation bei einfachen sekundären Anämien ist nach Cohnheim und Neumann ein Ausdruck der Regeneration und Reproduktion des verloren gegangenen Blutes, indem das im übrigen gesunde Knochenmark nicht nur den Verlust zu ergänzen trachtet, sondern ihn auch möglichst schnell ersetzt, so dass erstens auch einmal mehr Blut wie sonst gebildet werden muss und zweitens auch schon Blutzellen in der Blutbahn die Funktion der Blutscheiben ausüben müssen. Das Wesen der perniziösen Anämie besteht nach v. Recklinghausen in einem Uebermaass der Blutzerstörung und einer Störung der Blutbereitung. Nach Ehrlich bedeutet das Erscheinen von Gigantoblasten in der Zirkulation bei derselben einen Rückschlag in fötale Verhältnisse; entweder muss man annehmen, dass das Knochenmark, wie zu embryonalen Zeiten, grosse, unreife Erythroblasten produziert, oder man muss das Wesen der perniziösen Anämie als eine Knochenmarkskrankheit insofern betrachten, als seine hämatopoetische Funktion gänzlich gelähmt ist und nunmehr vikariierend die zu ganz frühen embryonalen Epochen hämatopoetisch thätig gewesenen Organe, etwa die Milz, für das Knochenmark einspringen; auch hier kann man ebenfalls wieder annehmen, dass es entweder zur Art der Milz gehört, nur grosse Zellen zu bilden, oder dass das Auftreten von schon noch ganz unreifen Zellen insofern ein ungünstiges Zeichen ist, als bei der progressiven Zerstörung des Blutes und nur geringen Reproduktion (durch diese erklärt sich ihre spärliche Anzahl im Blut) die Zellen keine Zeit haben, an ihrem Entstehungsort zu reifen und daher möglichst schnell und überhastet in die Blutbahn gelangen zu müssen, um kompensatorisch wenigstens durch die Grösse ihres Hbhaltigen Protoplasmas einigermaßen für

den Ausfall so vieler kleiner Hb-Träger zu entschädigen. Als kompensatorisch kann auch die Umwandlung des Fettmarkes der langen Röhrenknochen in rotes, lymphoides Mark angesehen werden, sowie das Auftreten der Mikrocyten, die, als Bruchstücke von Erythrocyten, eine grössere respiratorische Oberfläche darbieten als der Erythrocyt aus dem sie entstanden sind, da bei ihnen auf einer minimal kleinen Oberfläche sich ein relativ sehr grosser Gehalt von Hb vorfindet.

Der Vollständigkeit halber erwähnt werden soll auch Rindfleisch's Hypothese, nach der das Wesen der perniziösen Anämie in einer Hinderung der Erythroblasten an ihrer Metaphase zu Erythrocyten beruht; anstatt zu kernlosen Blutkörperchen zu werden, welche in die Blutbahn gelangen sollten, wachsen die Normoblasten zu Gigantoblasten aus, gelangen aber als solche nur in spärlicher Zahl in die Zirkulation, da die Mehrzahl derselben aus den blutbereitenden Stätten wegen der Lähmung der Triebkraft des Herzens nicht ausgetrieben werden konnte.

Aus unserem Befund geht ferner hervor, dass die Methaphase zu Erythrocyten kein Ausdruck der Reife der Blutzellen ist, da sowohl junge wie alte Erythroblasten in dieselbe eintreten. Das Alter der Zellen erkennt man vielmehr an ihren Kernverhältnissen; die Beziehung, in der Grösse und Hb-Gehalt zu einander und zur Reife der Zellen stehen, scheint eine ziemlich verwickelte zu sein. Der Grund der Methaphase wird wohl in irgend welchen Ernährungsstörungen des Kernes zu suchen sein; welcher Art dieselben sein mögen, darüber können wir bis jetzt kaum mehr als Vermutungen haben, auch wann und unter welchen Umständen dieselben auftreten ist noch unbekannt. (Ueberanstrengung infolge zu häufiger Teilungen bei jungen, Inaktivität bei allen Zellen?) Zweck der Methaphase dürfte wohl aber unzweifelhaft Vergrösserung der respiratorischen Oberfläche sein und als eine Art funktioneller Anpassung an die Bedürfnisse äusserst lebhaften Stoffwechsels der Säugetiere aufzufassen sein. Wie nun durch die Abnahme des eigentlichen Zellprotoplasmas und gleichzeitige Verdichtung des Hämoglobins auf dem nunmehr aus der Kugel zur Scheibengestalt übergehenden Blutkörperchen die respiratorische Oberfläche ebenfalls vergrössert wird, wird durch die eingetretene Kernlosigkeit auch noch ein schneller Untergang der Blutkörperchen garantiert, was bei der raschen Abnutzung infolge des lebhaften Stoffverbrauchs nur förderlich sein kann; denn da durch die rege Reproduktion für steten Nachwuchs gesorgt ist, kann sich der Säugetierorganismus es erlauben, statt alter und verbrauchter O-Träger stets frisches und leistungsfähigeres Material in Dienst zu stellen.

[Auch neo-vitalistisch könnte man den Zweck der Entkernung erklären. Mit Entfernung eines gewissermassen als Gehirn aufzu-

fassenden Zellbestandteiles hat die Zelle das Vermögen der Autonomie und Selbstbestimmung, der Willensfreiheit und des Widerstands gegen fremde Einflüsse verloren; gleichzeitig hat sie ihr Geschlechtsorgan eingebüsst und damit die Fähigkeit, für die Erhaltung ihrer Art zu sorgen und ihren Einfluss auf diese Weise auszudehnen. Die Zelle braucht keine egoistischen Triebe mehr zu erfüllen und ist somit völlig ein gefügiges und brauchbares Werkzeug des Altruismus und der Nächstenliebe geworden, einzig und allein in den Dienst des Gesamtorganismus gestellt; ist doch die Instand- und Inanghaltung von dessen Maschinerie in erster Linie abhängig vom ungehinderten Gasaustausch. Somit wäre die Stellung der roten Blutscheiben etwa vergleichbar mit der eines guten Steuermanns, oder pflichttreuen Soldaten, die durch keinerlei private Rücksichtnahme von den einmal übernommenen Verpflichtungen abgehalten werden können; unter Selbstverleugnung des eigenen Ich weihen sie sich mit ihrer ganzen Kraft und ihrem ganzen Körper dem Dienst des allgemeinen Wohles, das nur wahrgenommen werden kann, wenn unbedingte Unterordnung unter den Willen einer höheren Einsicht oberstes Gesetz ist.]

Zum Schluss möchte ich noch über einige wenige Thatsachen berichten, die vielleicht in technischer Hinsicht einiges Interesse beanspruchen dürften.

Einmal fand ich, dass das Hämoglobin eine mindestens ebenso grosse Affinität, wie zu Aurantia und Orange, auch zu Indigokarmin (Indigschwefelsaures Natron) hat, sodass aus einer Mischung von sauren Zellplasmafarben eine Election dieses von Seiten der roten Blutkörperchen stattfindet. In solchem Falle, bei Anwendung dieser Farbe, würde es sich empfehlen, für die Kerne rote Farben, wie Fuchsin und Safranin zu wählen, oder, wenn man Naturfarben anwenden will, Karmin und, was ich recht empfehlen kann, weil es nie überfärbt, Brasilin. Ich habe mir zu diesem Zweck aus Rotholzextrakt eine Lösung hergestellt nach den von Ehrlich für das Hämatoxylin gegebenen Vorschriften. Auch diese Farbe muss, wie die verschiedenen Hämatoxyline, erst durch längere Zeit dauerndes Abstehen für die Anwendung reifen.

Ferner fiel mir auf, dass, wenn ein Deckglaspräparat zu stark fixiert war, besonders durch Dämpfe von Jod und Osmiumsäure, sich dann die Kerne auf keine Weise färben liessen, während das Hämoglobin nicht mehr Orange u. s. w., wohl aber Safranin annahm.

Schliesslich ist es mir auch an mittels Jod- und Osmiumsäuredämpfen fixierten Deckglaspräparaten gelungen, die Hermann'schen Angaben betreffs der safranophilen und gentianophilen Kernsubstanzen zu bestätigen, und zwar nicht durch Beizung mit Holzessig, sondern durch Anwendung des Gram-Kühne-Verfahrens. Erst wurde gefärbt in Gentianaviolettanilinwasser, dann, nach Abspülen in Wasser, gebeizt in Lugol'scher Lösung, wieder in Wasser abgespült und entfärbt in Fluoresceïn-Alkohol, dann reinem Alkohol; weiter gefärbt in verdünnter alkoholischer Safraninlösung; entfärbt in Wasser und gegengefärbt in wässriger Tropäolinlösung. Schliesslich wieder entfärbt, getrocknet und eingebettet. Das in der Achse der Kernräder liegende nukleolusähnliche Chromatinklumpchen war violett, der übrige Kern rot, das Protoplasma gelb.

Ich kann nicht schliessen ohne Worte ergebensten Dankes für diejenigen, welche mich bei der Verfertigung vorliegender Arbeit gefördert und unterstützt haben: in erster Linie war es Herr Geheimrat R. Virchow, der mir nicht nur in liberalster Weise zweckentsprechende Räumlichkeiten zur Verfügung stellte, sondern auch meiner Arbeit gegenüber sein reges Interesse dadurch bezeugte, dass er die Zeit fand, meine Präparate persönlich in Augenschein zu nehmen.

Dann aber fühle ich mich zu aufrichtigstem Danke verpflichtet gegenüber Herrn Professor O. Israel, der mir sowohl die Anregung zu diesem Thema gegeben, als auch sich jederzeit bereit finden liess, mir mit seinem bewährten Räte zu Hülfe zu kommen, ohne in der geringsten Weise dem jungen Anfänger bei seinem ersten Exkurs in das Gebiet der Wissenschaft die Freiheit der Aktion zu verkümmern; der mir ferner nicht nur in uneigennützigster Weise die Ergebnisse der unter seiner Aegide angestellten Untersuchungen überliess, sondern auch auf der diesjährigen Naturforscher- und Aerzte-Versammlung in Lübeck denselben dadurch weitere Verbreitung verschaffte, dass er sie zum Gegenstande seines Vortrages „Ueber physiologischen Kernschwund“ machte.

Schliesslich kann ich es nicht unterlassen, auch an dieser Stelle meinem Freunde, dem praktischen Arzt Herrn Dr. med. Felix Brasch meinen herzlichsten Dank auszusprechen, dass er, als ich meine Arbeit infolge einer zugezogenen Scharlachinfektion unterbrechen musste, die grosse Güte und Liebenswürdigkeit besass, die Paraffineinbettung der Embryonen nach meinen Angaben persönlich zu übernehmen.

L i t e r a t u r.

1. Arndt, Virch. Arch. LXXVIII, 1879. — Virch. Arch. LXXXIII, 1881.
2. Arnheim, Virch. Arch. CXX, 1890.
3. Arnold, Arch. f. mikrosk. Anat. XXX, 1887.
4. Aubert, Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. VII.
5. Birch-Hirschfeld, Grundr. d. allg. Pathol. 1892.
6. Bischoff, Entwicklungsgesch. d. Säugetiere.
7. Bizzozero, Gazzetta medico-italiano, Lombardia 14, XI, 1868. — Morgagni: Sol midolle del osse. Napoli. 1869. — Virch. Arch. XCV, 1884. — Arch. für mikrosk. Anatomie. XXXV, 1890. — Moleschott's Unters. XII, 1881, XIII, 1883.
8. Böttcher, Virch. Arch. XXXVI, 1866. — Virch. Arch. XXXIX, 1867. Virch. Arch. LXIX, 1877. — Arch. f. mikrosk. Anat. XIV, 1877. — Mémoires de l'académie de St. Petersburg. XXII, 1876.
9. Browicz, Verhandl. d. Congresses f. inn. Med. 1890. — Centralbl. f. klin. Med. 1890. — Centralbl. d. gesamten med. Wissenschaften. 1890, No. 34.
10. v. Brunn, Arch. f. mikrosk. Anat. XIV, 1876.

11. Cohnheim, Vorl. üb. allg. Path. II, 1882, pag. 415.
12. Damon, Leukocythämia. Boston 1864.
13. Drumond, Monthly Journal. Sept. 1854.
14. Eberhardt, Inaug.-Diss. Regimonti 1877.
15. Edington, British medical Journal. No. 1535, 1890.
16. Ehrlich, Farbenanalyt. Unters. — Charité-Annalen. 1878, Bd. X. — Berl. klin. Wochenschr. 1880 u. 1881.
17. Engel, Arch. f. mikrosk. Anat. XLII, 1892. — Arch. f. mikrosk. Anat. XLIV, 1894. — Virch. Arch. CXXXV, 1894.
18. Erb, Virch. Arch. XXXIII, 1865.
19. Fahrner, Inaug. Diss. Turici 1845.
20. Fellner, Wien. med. Jahrbücher. 1880.
21. Flemming, Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1885.
22. Foà, Internat. Beiträge f. Virchow's Festschr. I, 1891.
23. Friedreich, Virch. Arch. XII.
24. Friedrich, Virch. Arch. XXXXI.
25. Gerlach, Zeitschrift für rat. Med. VII, 1849. — Handb. d. Gewebelehre, II. Aufl. 1854.
26. Hayem, Société de biol. 1877. — Arch. de physiol. norm. et pathol. 1878, 1879, 1883 XV. — Gazette médicale de Gand. 1880 No. 15. — „Du sang et de ses altérations organiques“ „Des globules etc.“ . . . La Cellule, Paris 1889. — Comptes rendus. 1877. Tome LXXXIV u. LXXXV. — Médecine moderne. 1890 No. 10.
27. M. Heidenhaim, Festschrift für Kölliker.
28. Henle, Cannstadt's Jahresberichte 1850. Vol. I.
29. Hermann, Anat. Anzeig. 1888.
30. O. Hertwig, Die Zelle und die Gewebe. 1893.
31. F. A. Hoffmann, Lehrb. d. Constitutionskrankheiten. 1893.
32. Howell, Journal of Morphology. IV, 1890.
33. Wharton Jones, Philosophical transactions, 1846.
34. O. Israel, Virch. Arch. CXXIII. — Berl. klin. Wochenschr. 1894 No. 11, pag. 257.
35. v. Jürgensen, Lehrb. d. spez. Pathol. u. Therapie. III, 1894.
36. Klebs, Virch. Arch. XXXVIII, 1865. — Die allg. Pathologie. II, pag. 12 und 243.
37. E. Klein, Wien. acad. Sitzungsber. LXIII, 2, 1871.
38. Kölliker, Zeitschr. f. rat. Med. IV, 1846. — Würzburg. Verhdl. VII, 1857. — Mikrosk. Anat. Vol. II, 1854. — Handb. d. Gewebelehre. V. Aufl., 1867.
39. Kollmann, Zeitschr. f. wissensch. Zoologie. XXIII, 1873.
40. Kuborn, Anat. Anzeig. V, 1890.
41. Landois, Lehrb. d. Physiol. d. Menschen. VII. Aufl., 1891, § 13, pag. 27.
42. Langhans, Virch. Arch. XLIX.
43. Leboucq, Recherches sur le développement de vaisseaux. Gand 1876.
44. Leube, Spez. Diagnose innerer Krankheiten. 1891—1893, pag. 298.
45. v. Limbeck, Grundr. einer klin. Pathol. d. Blutes. 1892.
46. Lindwurm, Zeitschr. f. rat. Med. IV, 1846.
47. Löwit, Sitzungsber. d. Wien. Acad. LXXXVIII, 1883 u. 1884, XCII, 1885. XCV, 3. Abteilung, 1887.
48. Lukjanow, Grundzüge ein. allg. Pathol. der Zelle. 1891.
49. Mann, Zeitschr. f. wissensch. Mikroskopie. XI, 1895.

50. Malassez, Gazette médicale de Paris. 1878, No. 3. — Laboratoire d'histologie du collège de France. 1882.
51. Maragliano u. Castellino, Rivista clinica. IV. — Berl. klin. Wochenschrift. XXXI, 1892. — Verhandl. d. X. med. Congresses zu Berlin. 1890.
52. Mercier, Zeitschr. f. wissensch. Mikrosk. XI, 1895.
53. Minot, Anat. Anzeiger. V, 1890.
54. Mosen, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1880 u. 1893.
55. H. F. Müller, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1893.
56. Neumann, Arch. d. Heilk. X, 1869. XI, 1870. XII, 1871. XV, 1874. — Zeitschr. f. klin. Med. III. 1881. — Virch. Arch. CXIX, 1890.
57. van Nissen, Virch. Arch. 1895.
58. Obrastzow, Med. Centralbl. 1880. — Virch. Arch. LXXX, 1881.
59. Orth, Path. anat. Diagnost. V, 1894.
60. Pfitzner, Virch. Arch. CIII, 1886.
61. Pouchet, Société biologique. 1878. — Gazette médicale de Paris. 1878 und 1879. — Revue scientifique. 1879. — Quaterly Journal of mikroskopical science. 1880.
62. Quincke, Deutsch. Arch. f. klin. Med. XX u. XXV, XXVII u. XXXII.
63. Ranvier, Arch. de physiol. norm. et pathol. 1874. — Traité technique d'histologie. pag. 324, 633.
64. v. Recklinghausen, Arch. f. mikrosk. Anat. II, 1866. — Neue Würzb. Zeitung. 13. III. 1866. — Handb. d. allg. Pathol. des Kreislaufs u. d. Ernährung. 1883.
65. Rindfleisch, Lehrb. d. path. Gewebelehre. VI. Aufl., 1886. — Arch. f. mikrosk. Anat. XVII, 1880. — Virch. Arch. CXXI, 1890.
66. Rollet, L. Herrmann's Handb. d. Physiol. XIV, Teil I. — Wien. acad. Sitzungsber. 1862, XLVI, XLVII u. L.
67. Schäfer, E. A., Quain's Anatomy. IX. Edition. — Proceedings of the Royal Society. 1874. — Histologie, übers. v. W. Krause. 1889, pag. 11—13.
68. Schmaus, Virch. Arch. 1895, Suppl.-Bd.
69. A. Schmidt-Semmer, Pflüg. Arch. XI, pag. 599.
70. M. B. Schmidt, Ziegler's Beitr. XI, 1892.
71. Schwarze, Ehrlich's Farbenanalytische Unters. pag. 92. — Inaug.-Diss. Berlin 1880.
72. Sobotta, Arch. f. mikrosk. Anat. 1895.
73. Sonsino, Archive ital. biol. XI.
74. Stoehr, Ziegler's Beitr. XI.
75. Stricker, Vorl. üb. allg. u. experim. Pathol. 1886, pag. 438.
76. Toldt, Lehrb. d. Gewebelehre. III, 1888, pag. 60 u. 61.
77. Ullmann, Verhandl. d. Physiol. Gesellsch. zu Berlin. VII. Sitzung. 1894.
78. Vanlair u. Masius, de la microcythémie. Bruxelles 1877.
79. R. Virchow, Die Cellularpathologie. IV, 1871.
80. R. Wagner, Beitr. zur vergl. Physiol. d. Blutes. II, 1838.
81. E. H. Weber, Zeitschr. f. rat. Med. IV, 1845.
82. Wissotzky, Archiv für mikrosk. Anat. XIII, 1877. — Archiv f. mikrosk. Anat. XVIII, 1880.
83. Ziegler, Lehrb. d. spez. path. Anat. VII, 1892.

Tafelerklärung.

Erklärung zu Tabula I.

A.

1. Grosse kernlose Blutscheibe, in deren Delle ein Convolut von Körnchen einen Kern vortäuscht.
2. Mitose.
3. } Normoblasten mit jungen, strukturierten Kernen.
4. }
5. }
6. } Normoblasten mit grossen undeutliche Struktur aufweisenden Kernen.
7. }
9. }
10. } Normoblasten mit kleinen alten homogenen Kernen.
11. }
8. } Gigantoblast mit stärker gefärbtem, chromatokinetische Karyorrhexis
12. } schwach aufweisendem Kern (Radkern).
13. Normoblast }
14. Gigantoblast } mit matt und diffus gefärbtem Kernschatten. Vollendete Karyolyse.
15. Normocyt.
16. Mütterlicher Erythrocyt.

B.

- 17—22, 36—40. Zellen mit normalen, jungen ruhenden Kernen.
23—25, 30, 45. Karyorrhektisch-karyolytische „Rad“-Kerne.
26—29, 41—44, 46 bilden die Uebergänge zu:
48. Zelle mit „Kernschatten“.
31—33, 47, 49—52. Formen extranucleärer Kerndegeneration.
34, 53 und 54. Zellen mit pyknotischen Kernen.
55, 56. Freie Kerne.
35, 57—59. Embryonale Erythrocyten verschiedener Grösse und Farbe.
60. Mütterlicher Erythrocyt.

Tabula II.

A.

- a. Zellen verschiedener Grösse und Färbung mit normalen ruhenden, deutlich strukturierten Kernen.
- b. Zelle mit grossem, intensiv gefärbten und grobe Struktur zeigendem Kern (beginnende Pyenose?).
- c. Zelle, deren Kern ein zartes Maschen- oder Wabengerüst aufweist. Pfitzner's Maulbeerform. (Verkalkung oder beginnende Karyorrhexis?)
- d. Zelle mit undeutlich strukturiertem, matt gefärbtem grossem Kern. (?)
- e. Zellen mit mehr oder weniger diffus gefärbten grossen, unregelmässigen hellen Kernen. (?)

B.

Verschiedene Formen der Karyokinese vom Spirem bis zur Konfiguration der Tochterkerne.

C.

- a. Normale Zellen mit kleinen runden homogenen und pyknotischen Kernen.
- b. Mehr oder weniger noch normale Form aufweisende Zellen mit grossen, z. T. unregelmässigen pyknotischen Kernen.
- c. Beginnende Plasmadegeneration. Zellform noch erhalten, aber die Struktur polychromatophil degeneriert.
- d. } Typen allmählichen Ueberganges zu „freien“ Kernen.
- e. }

D.

Zellen, deren Kerne reine, ausgebildete Karyorrhexis zeigen. Finden sich recht selten. „Radformen“. ^x Nur einmal beobachtet. (Zerfall des Kerns in Körnchen?)

E.

Freie Chromatinkörnchen im Zellplasma. An einzelnen Karyolyse sichtbar.

Tabula III.

A.

Typen des Uebergangs von pyknotischen Normoblasten durch Karyolyse zu Normocyten.

- a. bis c. Anfangsstadien.
- d. Chromatin nur noch auf der Kernwand; aus dem Innern des Kernes das Nuclein völlig ausgewaschen. Kern ähnelt einer Vakuole oder Bläschen.
- e. Kern nur noch ein diffuser Schatten. Auch die Kernwand frei von Chromatin.
- f. bis i. Allmählicher Schwund auch der achromatischen Substanzen.
- k. Embryonale Erythrocyten.
- l. Mütterlicher Erythrocyt. ^x Nur einmal beobachtet. (?)

B.

Typen verschiedener Kombination von Karyorrhexis und Karyolyse. ^x Zwei Vakuolen am Kern. Nur einmal beobachtet. (?)

C.

Gestörte Mitosen. Vielkernigkeit durch versprengte und zusammengeballte Chromosomen. Uebergang in kernlose Blutscheiben durch Karyolyse.

D.

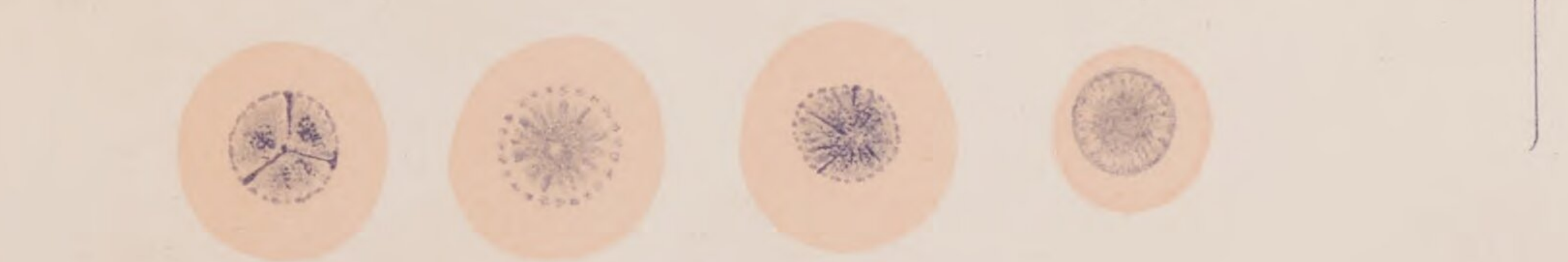
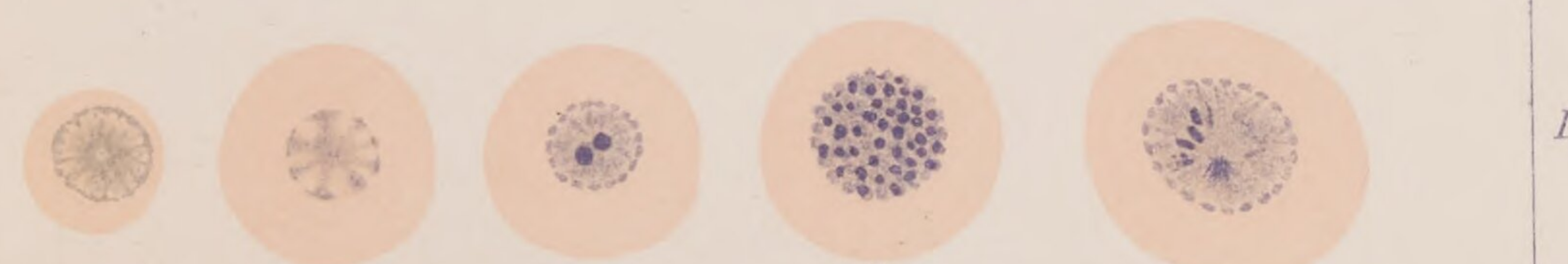
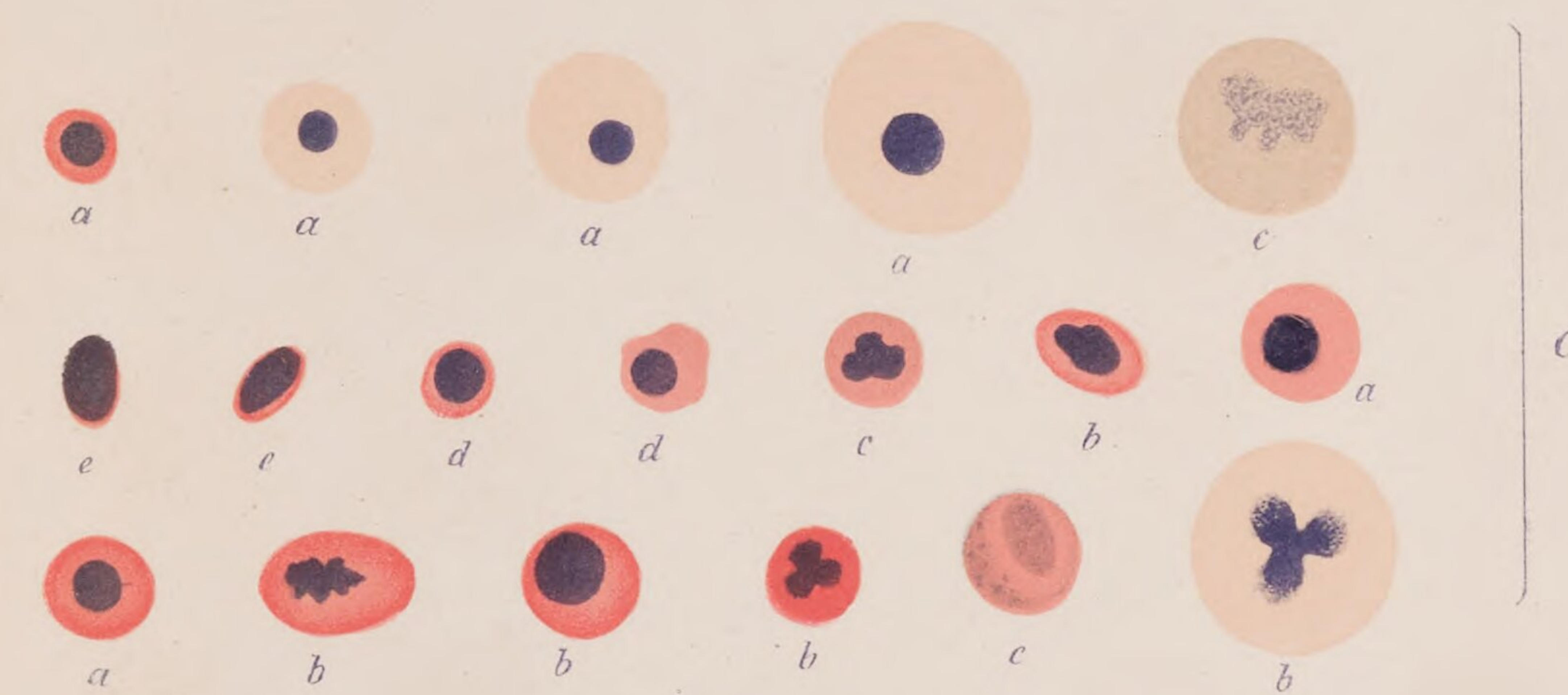
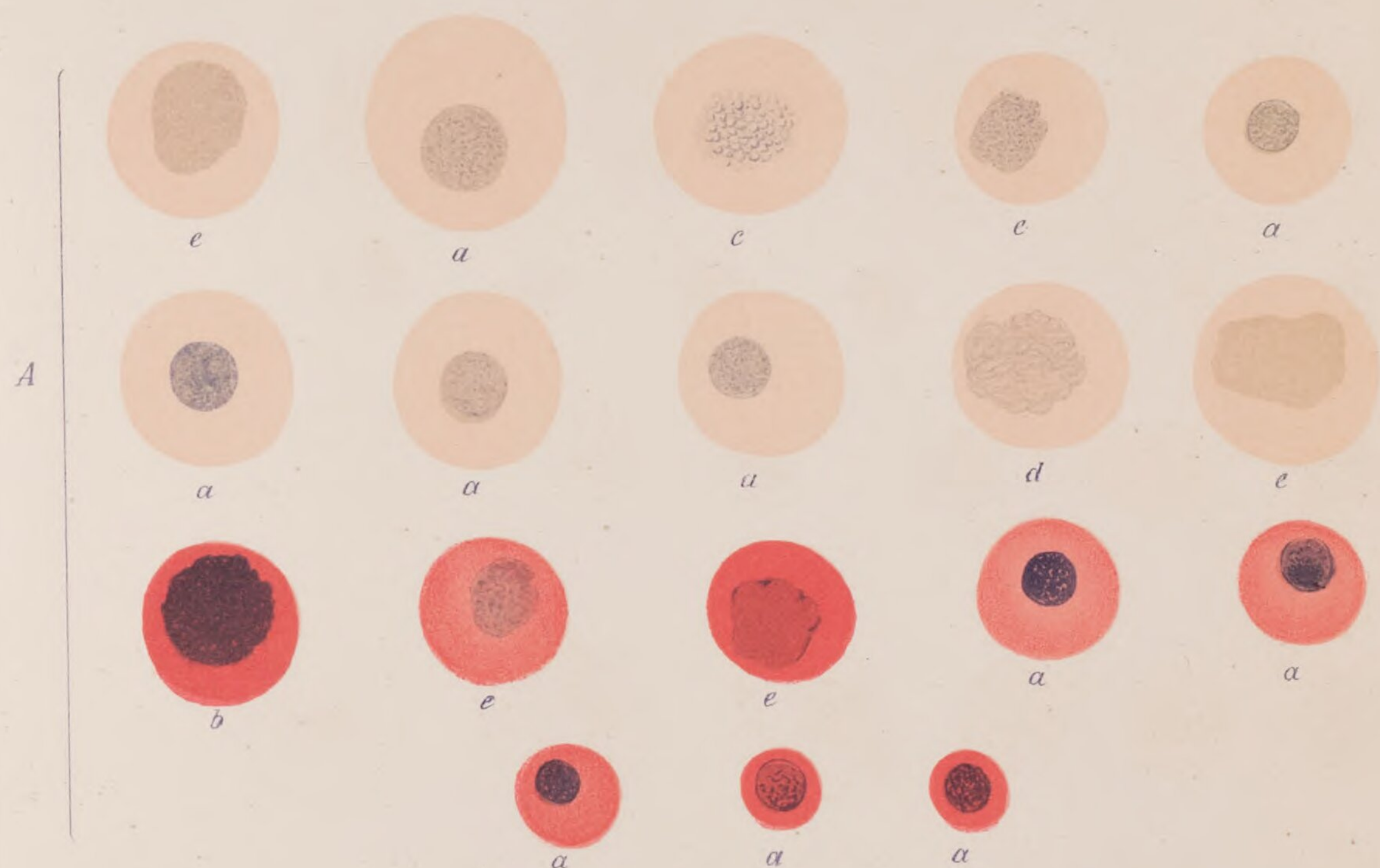
Zellen, deren Kern Knospung und direkte Teilung zeigt.

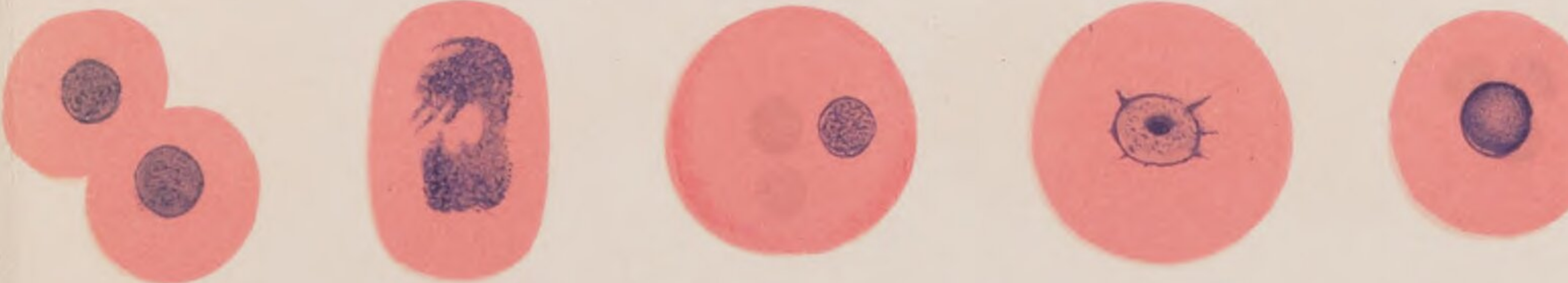
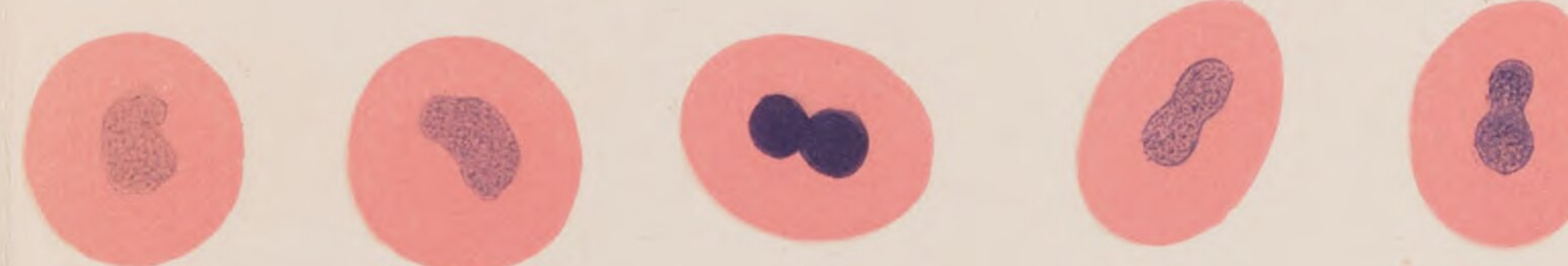
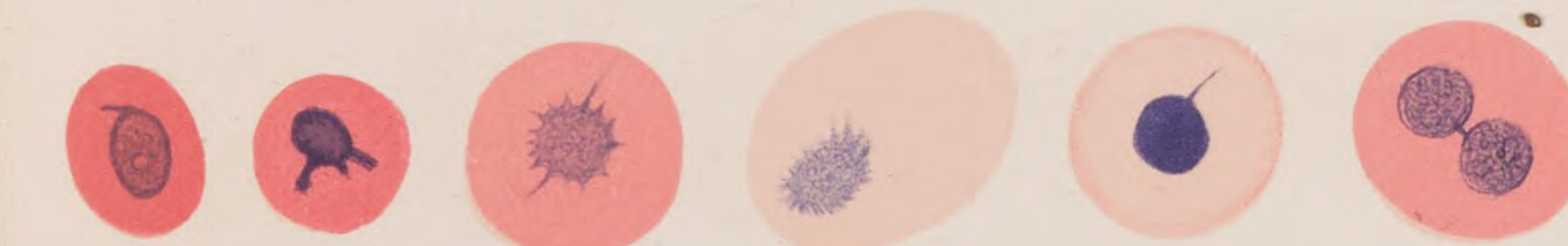
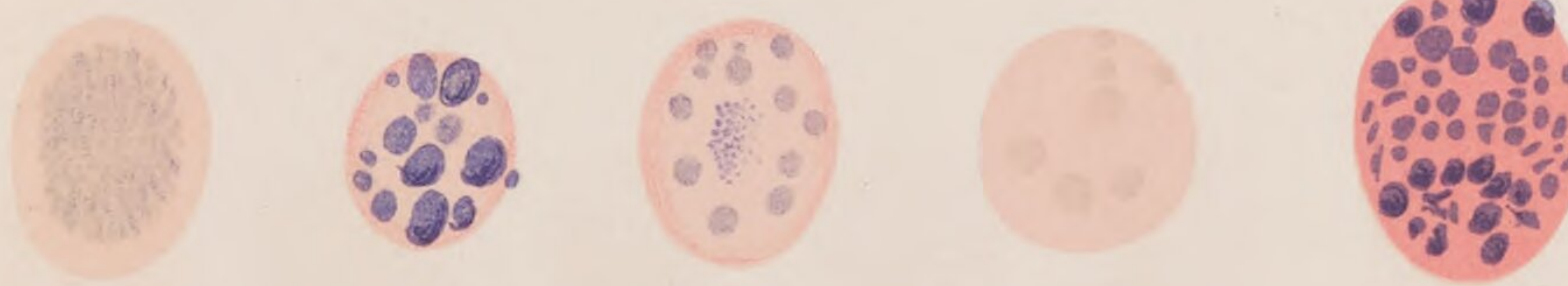
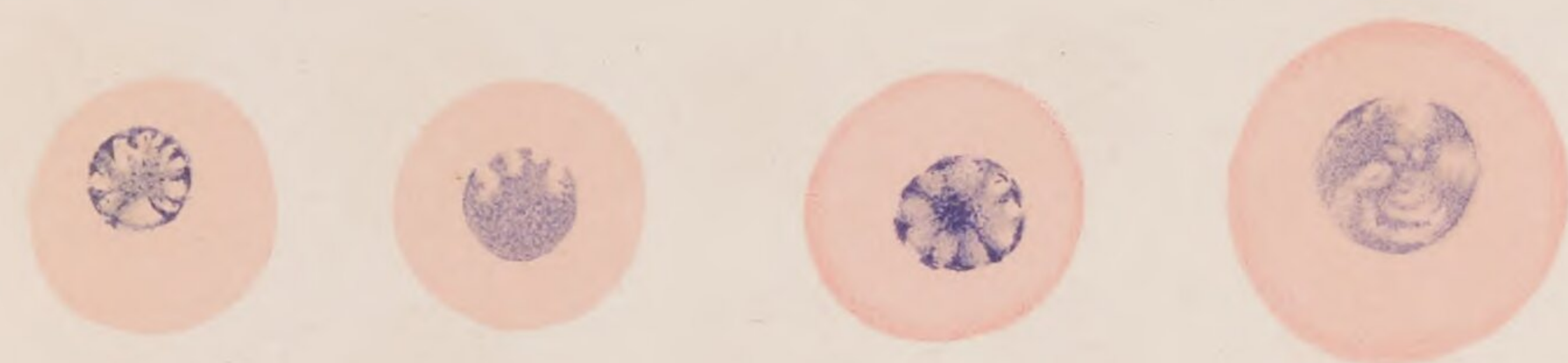
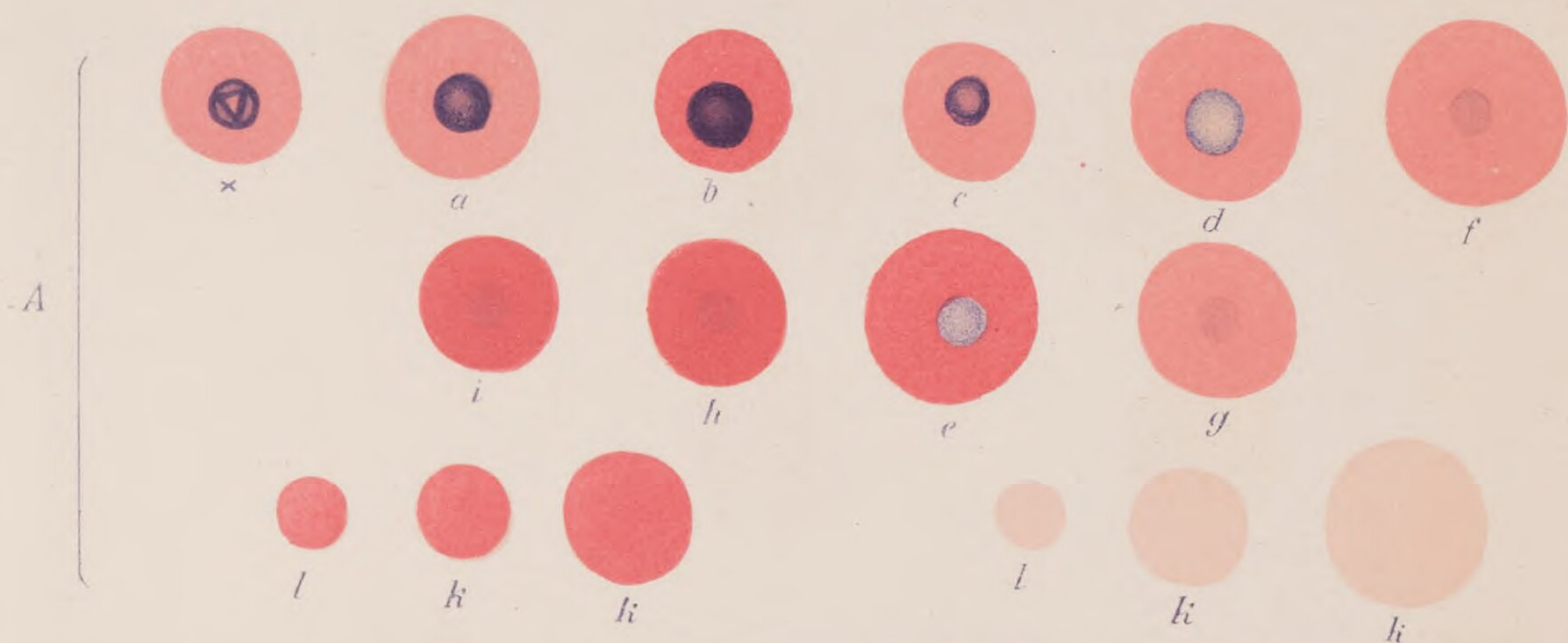
Dadurch entstandene Mehrkernigkeit.

Andere Kerne zeigen dorn- und büstenähnliche Fortsätze (Kunstprodukte?).

Bei manchen Karyolyse eingetreten.







Thesen.

I.

In geeigneten Fällen ist der Hypnotismus, vorausgesetzt, dass es von seiten sachkundiger Aerzte geschieht, als Heilmethode in Anwendung zu bringen.

II.

Wenn keine Hoffnung auf Erhaltung des Lebens mehr vorhanden ist, ist es kein Kunstfehler, nach den Principien der Euthanasie zu verfahren.

III.

Nach den bis jetzt vorliegenden klinischen Erfahrungen und den Ergebnissen der Statistik ist selbst bei Verdacht auf Diphtheritis die Anwendung des Serums unbedingt indiziert, und zwar nicht nur als Heilmittel bei dem betreffenden Patienten selbst, sondern auch als immunisierendes Prophylaktikum bei seiner Umgebung.

Lebenslauf.

Verfasser, Artur Pappenheim, wurde zu Berlin am 13. Dezember 1870 als ältester Sohn des Kaufmanns Louis Pappenheim und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Henschel geboren.

Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf dem Königl. Wilhelmsgymnasium zu Berlin, welches er Ostern 1889 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um Mathematik und Naturwissenschaften zu studieren.

Zu diesem Zweck liess er sich während des ersten Semesters bis Michaelis 1889 bei der philosophischen Fakultät der Universität Freiburg i. B. inskribieren, während der folgenden drei Semester aber bis Ostern 1891 bei der philosophischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin.

Von Ostern 1891 bis Ostern 1893 und von Ostern 1893 bis Michaelis 1895 war er unter Erneuerung seiner Matrikel bei der medizinischen Fakultät der Universität Berlin inskribiert.

Am 4. Mai 1892 hatte er das Tentamen physicum bestanden.

Das Tentamen medicum hat er am 19. Juli, das Examen rigorosum am 26. Juli 1895 abgelegt.

Während der Michaelsferien 1893 war er thätig als Famulus auf der I. medizinischen Universitätsklinik der Königl. Charité des Herrn

Geheimrat Leyden, und auf Herrn Prof. Ewald's interner Poliklinik des Augusta-Hospitals.

Während der Osterferien 1894 wurde er von Herrn Professor Sonnenburg im Städt. Krankenhause Moabit auf dessen chirurgischer Klinik und Poliklinik als Subassistent beschäftigt.

Er war ferner Praktikant bei Herrn Geheimrat Gusserow's geburtshülflicher Klinik und Poliklinik der Königl. Charité im Laufe des Sommersemesters 1894, und arbeitete während des Sommersemesters 1895 im Pathologischen Institut der Königl. Charité unter Leitung von Herrn Geheimrat Virchow.

Während eines ganzen Jahres aber, von 1893 bis September 1894, hatte er das Glück, Amanuensis bei der Person des Herrn Geheimrat Leyden sein zu dürfen.

Zu seinen hochverehrten Lehrern darf er rechnen, und ist denselben zu grösstem Danke verpflichtet:

In Freiburg: Baumann, Beckenkamp, Hildebrand, Riehl, Stickelberger, Warburg, Weismann.

In Berlin: A. Baginsky, v. Bardeleben†, Bastian, von Bergmann, v. Bezold, E. du Bois-Reymond, Brieger, Busch, Casper, Dames, Dölthey, Döring, Ebbinghaus, Ehrlich, Engler, Ewald, Fock, Förster, B. Fränkel, Friedheim, Fritsch, Gabriel, Gad, Garcke, Gerhardt, Glan, Goldscheider, Grawitz, Grunmach, Günther, Gurlt, Gusserow, R. Hartmann†, Heider, Hensel, O. Hertwig, Heubner, Hirsch†, v. Hofmann†, Hoppe, Horstmann, Jaekel, Jolly, O. Israel, Klein, Kny, A. König, Koken, Köppen, A. Kossel, H. Krause, Krönig, Kundt†, Landan, Landolt, Lassar, G. Lewin, L. Lewin, Leyden, Liebreich, Litten, Lucae, v. Luschan, Marckwald, Martin, Mendel, Möbius, H. Neumann, v. Noorden, Olshausen, Paulsen, Pinner, Preyer, Rammelsberg, Rawitz, v. Richthofen, Roth †, Rubner, Salkowsky, Schimmelbusch †, Schlange, Schlesinger, Schotten, F. E. Schulze, Schweigger, Schwendener, Schweninger, Seeliger, Sell, Senator, Siemerling, Simmel, Sonnenburg, Strassmann, Veit, R. Virchow, Waldeyer, Weinstein, Westphal, Winter, J. Wolff, M. Wolff, Ed. Zeller.

Pappenheim, Artur,

Die Bildung der roten Blutscheiben ...

Berlin 1895

Diss.med. 284-90/97#Beibd.97

urn:nbn:de:bvb:12-bsb11600836-1